

-- Docteur Philippe BERTIN --

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

AMINO-ARSÉNO-PHÉNOL (132)

dans le Traitement de la Syphilis

par la voie INTRA-MUSCULAIRE

TRAVAIL FAIT A LA CLINIQUE ET AU LABORATOIRE
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE A L'HOPITAL ST-LOUIS
- - - - (PROFESSEUR E. JEANSELME). - - - -

PARIS
ÉDITIONS MÉDICALES
7, RUE DE VALOIS, 7

1922

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE,

*M. le Professeur JEANSELME,
Professeur de clinique des maladies
cutanées et syphilitiques,
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis,
Membre de l'Académie de médecine,
Officier de la Légion d'Honneur.*

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Nous le prions d'agréer ici le témoignage de notre vive gratitude pour nous avoir aimablement autorisé à puiser dans les nombreux documents expérimentaux et cliniques accumulés dans son service.

A MON PÈRE,

A MA MÈRE.

A MA MÈRE.

A M. le DOCTEUR M. POMARET,

*Chef de Laboratoire de la Faculté
à l'Hôpital Saint-Louis,
à qui nous devons les éléments de ce travail.
Hommage de profonde reconnaissance.*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

MM. les Professeurs : GILBERT, BAR, MÉNÉTRIER.

MM. les Docteurs : POTHERAT, OETTINGER,
DEMELIN professeur agrégé ; SÉZARY, FOIX, MONIER-
VINARD, CHIFOLIAU, LEQUEUX professeur agrégé,
HALLOPEAU.

INTRODUCTION

Avant d'aborder l'étude de l'**amino-arséno-phénol** (132), dans le traitement de la syphilis, nous avons voulu résumer dans le premier chapitre de cette thèse les grandes étapes de l'Arsénothérapie par voie intramusculaire.

Nous montrerons comment l'arsénothérapie par les composés organiques est une science essentiellement française, et qu'elle puise ses origines, ses bases et ses principes dans les travaux de nos chimistes, de nos biologistes et de nos cliniciens, travaux qui ont été repris ultérieurement et remarquablement utilisés par P. Ehrlich.

Dans le deuxième chapitre, nous discutons, après une expérience acquise depuis plus de dix années sur les arsenobenzènes, les avantages et les inconvénients de leurs différents modes d'introduction dans l'organisme.

Nous exposons dans le troisième chapitre les desiderata de la thérapeutique par voie intramusculaire et nous essayons d'indiquer ce qu'on est en droit d'attendre d'une préparation nouvelle récemment introduite dans la thérapeutique par M. le Professeur E. Jeanselme et M. Pomaret (1).

(1) Académie de Médecine 2 Novembre 1921.

Enfin dans le quatrième chapitre nous abordons l'étude clinique de l'**amino-arséno-phénol** dans le traitement de la syphilis humaine à ses diverses périodes et dans ses différentes manifestations.

Notre travail se termine par des observations de malades traités à l'Hôpital Saint-Louis (clinique de la Faculté) dont beaucoup s'étaient montrés intolérants aux injections intraveineuses de Novarsenicaux.

Par l'ensemble de cette étude, nous nous efforçons de prouver que *la voie intramusculaire permet d'obtenir avec le minimum de risques, le maximum d'activité thérapeutique.*

CHAPITRE I^{er}

Historique et étapes de l'Arsénothérapie par voie intramusculaire

L'introduction sensationnelle du 606 d'Ehrlich dans la thérapeutique de la syphilis a injustement mis dans l'ombre les travaux des précurseurs français qui tracèrent les voies de l'arsénothérapie.

Sans remonter aux origines de la chimiothérapie où l'on voit l'école de Paracelse (Iatrochimisme) étudier les propriétés chimiques de l'arsenic, du mercure et de l'antimoine, et en discuter leur valeur thérapeutique, nous observons à une époque plus moderne la place considérable que ces deux premiers corps occupent dans le traitement de la syphilis.

Si on analyse le principe même de la chimiothérapie, on constate que cette science a pour but une thérapeutique spécifique vis à vis d'un parasite donné à l'aide d'agents chimiques. La spécificité de ces derniers est acquise au moyen de groupements fonctionnels surajoutés à un édifice moléculaire de base sur lequel on a greffé un métalloïde ou un métal toxique qui par cette adjonction moléculaire perd ses propriétés toxiques tout en voyant croître son activité thérapeutique. En un mot, la chimiothérapie tend à créer avec les ressources de la chimie, des médications spécifiques à la manière des sérothérapies.

Les notions que nous venons de définir ont pris jour en France tant au point de vue chimique que

thérapeutique. A cet effet, nous rappellerons que la première combinaison organo-arsenicale fut découverte par Cadet de Gassicourt (1731-1799). (Cacodyle, liqueur fumante de Cadet).

Plus tard Béchamp, en 1863, prépare l'anilarsinate de soude repris ensuite par Ehrlich sous le nom d'atoxyl ou de sel de soude de l'anilide ortho-arsinique et dont Fourneau détermine l'exacte constitution.

Dans la période contemporaine Brocq, en 1900, utilisa dans la syphilis les propriétés eutrophiques de l'arsenic sous la forme de cacodylate iodo-hydrargyrique. En 1907, Salmon frappé des similitudes de sensibilité de certains protozoaires aux mêmes agents médicamenteux, eut l'idée d'agir sur le tréponème avec l'atoxyl qui donnait de bons résultats dans la trypanosomiase.

Hallopeau poursuivit également la thérapeutique de la syphilis par l'atoxyl, mais on connaît le neurotropisme de cet agent chimique qui en fait à doses élevées un médicament redoutable.

Pour pallier à ces inconvénients, Mouneyrat fit un dérivé phényl-sulfone de l'atoxyl, ou hectine dans lequel la toxicité est considérablement diminuée et dont il étudiait les propriétés thérapeutiques avec Balzer.

Tout récemment, M. Fourneau vient de préconiser l'emploi d'un autre dérivé de l'atoxyl (l' amino oxy phényl arsinat de soude ou 189), dont l'application au traitement de la syphilis vient d'être étudié par M. Auguste Navarro Martin, Levaditi, L. Fournier, L. Guénot et A. Schwartz.

Si on regarde de près les étapes successives de

l'arsénothérapie on voit que, parti de l'atoxyl, Ehrlich arrive à l'étude du Salvarsan après avoir utilisé le corps décrit par Béchamp sous le nom d'anil-arsinate de soude d'où dérivent toutes les arsénotherapies actuelles.

En effet, le fait capital est la fixation de l'arsenic-pentavalent sous une forme dissimulée au noyau aromatique ; le salvarsan qui procède de lui contient ce métalloïde sous la forme trivalente. Mais en dernière analyse dans leur métabolisme *in vivo* l'un et l'autre n'exercent leur activité thérapeutique que sous la forme arsénoxyde, le premier par réduction, le second par oxydation. On voit donc que malgré une complexité apparente il n'y a pas très loin quant au mode d'action de l'atoxyl de Béchamp-Salmon au Salvarsan d'Ehrlich. Nous rendrons cependant justice à ce dernier en reconnaissant quel immense labeur ont nécessité ses recherches méthodiques qui se sont concrétisées sur le constituant de base de toutes les arsénotherapies (amino-arséno-phénol, ou 592 d'Ehrlich) dont les chimiothérapies actuelles ne sont que des dérivés substitués sur la fonction amine.

Bien que les injections intraveineuses d'arsénobenzol et surtout de novarsénobenzol soient à l'heure présente la méthode de beaucoup la plus employée pour l'administration de ces médicaments, un certain nombre de praticiens restent fidèles aux injections intra-musculaires et sous-cutanées, ces dernières préconisées par Sicard, Minet, Poulard, etc... En outre de leur simplicité, celles-ci présentent des avantages incontestables étant donné les accidents graves (crises nitritoïdes, apoplexie séreuse, phénomènes toxiques

secondaires) que signalaient à différentes reprises de nombreux auteurs après les injections intra-veineuses.

La voie intra-musculaire employée dès l'apparition de la médication organo-arsénicale (chlorhydrate de dioxydiaminoarsenobenzol ou 606 Ehrlich Hata) fut rapidement abandonnée en raison des douleurs qu'elle provoquait. Mieux tolérée lorsque le produit (606) est en suspension huileuse, elle présente encore de nombreux inconvénients. Les nodosités consécutives à ces injections ne sont pas exceptionnelles où on a pu constater même plusieurs semaines après l'introduction du médicament des nodules indurés, douloureux, mais se résorbant à la longue sans autre inconvénient. On a encore observé des réactions locales vives suivies de nécrose et de fontes musculaires nécessitant l'intervention chirurgicale.

Dès l'apparition du 606, la voie d'utilisation préconisée par Ehrlich fut la voie musculaire ; à cet effet deux techniques s'offraient aux praticiens : 1^o l'injection acide du chlorhydrate de dioxydiaminoarsenobenzol simplement dissout dans l'eau ; 2^o le même produit neutralisé par deux molécules de soude. La première déjà expérimentée dès 1910 par Duhot de Bruxelles sur 400 malades est déjà reconnue par cet auteur comme plus avantageuse que l'injection sous-cutanée « l'injection soluble intra-musculaire est plus efficace que l'injection sous-cutanée ». « Elle réunit les avantages des injections intra-musculaires et ceux de l'injection insoluble. » Récemment ce même auteur vient de manifester ses préférences pour les injections intra-musculaires de 606 acide, et nous lui empruntons les conclusions suivantes : « Ce que je constate

après 11 ans d'expérience me porte à croire qu'il n'est pas permis de nier la possibilité de la Therapia sterilisans magna d'Ehrlich par un petit nombre d'injections au premier début de la syphilis et même en période secondaire débutante, mais à la condition absolue d'utiliser la méthode massive et acide en injections intra-musculaires. »

La seconde technique, 606 neutralisé en partie donc passé à l'état de dioxydiaminoarsenophénol donne un produit d'injection insoluble, à l'état d'émulsion, et enfin un produit solubilisé par excès de soude (4 molécules). Dans le premier cas (injection acide) le produit injecté est coagulant et nécrotique de par ce fait, que le 606, corps phénolique, devient en milieu acide précipitant les albumines ; c'est en quelques sorte un réactif d'Esbach ; on conçoit donc sans peine quelles réactions il peut engendrer dans les tissus musculaires. Dans le second cas la neutralisation du 606 par de la soude, corps caustique et désorganisateur de tous les tissus produit par un autre mécanisme les mêmes effets.

En résumé, comme le disait Duhot : *« aussi longtemps que le 606 aura sa composition actuelle, il semble impossible de réaliser une préparation pour la voie intra-musculaire exempte de réactions inflammatoires ».*

Tout cet ensemble de faits orienta l'arsénothérapie vers la voie veineuse, orientation qui n'apparaît plus à l'heure présente que comme la résultante d'un perfectionnement technique mais non thérapeutique. Ehrlich lui même, dès 1911 et après une expérience déjà longue du 606, écrivait dans les conclusions de la « Chimiothérapie expérimentale des spirilloles » :

Une expérience plus étendue nous permettra seule d'être fixé sur le mode d'emploi qu'il est préférable d'utiliser, jusqu'à présent, il semble autant qu'on peut en juger d'après les observations en cours que l'injection intra-musculaire est celle qui donne les résultats les plus décisifs et les plus durables.

Depuis ces travaux mémorables, nombreux furent les cliniciens qui tentèrent d'utiliser la voie intra-musculaire. En 1911, Politzer essaie des injections huileuses de salvarsan dans l'iodipine. Gastou, en 1912, dissout le néosalvarsan dans l'eau distillée stérilisée et l'emploie en injections intra-musculaires ; il note de bons résultats thérapeutiques, mais une tuméfaction intense et douloureuse provoquée par des injections de 0 gr. 75 dissous dans 10 cc. d'eau ; par contre les injections de 0 gr. 75 dissous dans 20 cc. n'ont donné lieu à aucun malaise général. D'où la conclusion de l'auteur qu'il faut soit diminuer les doses de néosalvarsan soit augmenter la quantité d'eau. On entrevoit de suite les inconvénients d'une technique nécessitant 20 cc. d'excipient, et ne pouvant de ce fait, s'adapter à la voie musculaire par suite de distensions locales s'ajoutant à l'action nécrotique du produit. En Allemagne Loeb et Wechselmann ont pratiqué des injections intra-musculaires de sels arsénicaux sans obtenir une formule indolore.

En 1913, MM. Balzer et Beauxis-Lagrange s'appliquent à trouver comme excipient un liquide épais mais indolore et facilement résorbable. Après de nombreuses recherches rendues plus difficiles par la nécessité de trouver un liquide neutre, ils s'arrêtèrent à une solution concentrée de glucose qui au point de

vue chimique étant un réducteur, devait théoriquement empêcher l'oxydation du novarsenobenzol. Afin de rendre l'injection indolore, MM. Balzer et Beauxis-Lagrange ajoutaient une petite quantité de gaïacol et de stovaine à l'imitation de ce qui se fait pour le cyanure de mercure et le calomel. Ils ont proposé la formule suivante :

Novarsenobenzol	0 gr. 20
Gaiacol cristallisé	0 gr. 10
Stovaine	0 gr. 01
Solution de glucose crist.	
chimiquement pur à 180 %	q. s. pour 1. cc.

Bien que ce produit présente certains avantages : douleur peu marquée grâce aux anesthésiques et à l'hypertonie du liquide employé, absence de nodules douloureux, absorption moins brutale qu'avec de l'eau pure, sa conservation reste difficile. Très rapidement il change de couleur ; de jaune pâle il vire au rouge foncé ; en outre, la haute teneur du produit en glucose fait qu'il se reprend en une masse sèche plus ou moins cristallisée.

Il faut cependant reconnaître que l'emploi du 606 ou du 914 dans l'excipient préconisé par ces derniers auteurs marque une étape considérable dans l'arsénothérapie intra-musculaire. Cette préparation est, d'une part beaucoup plus stable que celles de 606 déjà utilisées. Elle n'exerce pas d'autre part une action nécrotique et coagulante aussi marquée que ce dernier. Le principe actif est un corps neutre dont les fonctions phénoliques ont une phénolicité considérablement atténuée par rapport au 606. Mais si

on le compare au 914 celui-ci présente comme inconvénient d'être, à dose égale, sensiblement moins actif : (un tiers environ) à cause de sa faible teneur en arsenic.

En 1918 dans son ouvrage *The diagnosis and treatment of venereal diseases in general practice*, L.-W. Harrison préconise la voie intra-musculaire pour l'emploi du novarsenobenzol. Il décrit longuement sa technique qui peut se résumer ainsi : solution du produit dans l'eau distillée stérile que l'on mélange extemporanément à une émulsion « creo-camphorated cream » (formule 4.6.31. B.W. and V fusible à 15°) excipient spécialisé dont on donne la formule suivante:

Créosote	}	à 20 Parties
Acide camphorique		

Palmitine base fondante à 15° 80 parties.

L'émulsion de novarsenobenzol ainsi obtenue est injectée dans les muscles fessiers (l'aiguille étant enfoncée jusqu'au contact de l'os iliaque) (Harrison loc. cit. p. 364). D'après les renseignements recueillis cette émulsion ne semble pas avoir entièrement répondu à l'espoir de ceux qui l'ont expérimentée, en vue de rendre l'injection moins douloureuse.

Harrison lui-même conseille une injection de morphine pratiquée peu après celle de Novar et reconnaît que malgré cela les malades accusent une souffrance locale très marquée. Il considère que sa méthode est loin d'être d'une technique parfaite mais il puise son encouragement à persévérer dans cette voie parce qu'il constate que « les résultats thérapeutiques sont meilleurs que ceux qui accompagnent l'administration par voie intra-veineuse ».

En 1919 L. G. Léonard reprend également l'étude de la voie intra-musculaire (1) dans un travail remarquable ayant porté sur 428 cas de syphilis primaire ou secondaire et 83 cas de syphilis tertiaire, traités comparativement et à doses égales et répétées à intervalles égaux par voie intra-musculaire et intra-veineuse. L'auteur nous éclaire singulièrement sur le meilleur mode d'utilisation thérapeutique du novarsenobenzol. Nous ne pouvons mieux faire que de lui emprunter textuellement ses conclusions principales :

« 1° *Les deux méthodes donnent de bons résultats : ces résultats sont prouvés par le pourcentage élevé des réactions de Wassermann négatives 389 sur 428 cas traités, soit 90,9 %.*

« 2° *La méthode intra-musculaire donne de meilleurs résultats : la supériorité des résultats obtenus par la méthode intra-musculaire doit sans aucun doute être attribuée à une absorption plus lente et plus certaine et par conséquent à une excrétion moins rapide (2) ».*

Les cas traités par voie intra-musculaire donnent 95 % de réactions négatives et ceux traités par voie intra-veineuse 88,5 %.

Parmi les 9 cas où la réaction de Wassermann est restée positive après le traitement, on rencontre 5 observations de vieilles ulcérations et il est probable qu'il s'agissait de syphilis secondaires très anciennes ou de syphilis tertiaires récentes.

(1) Il préconise comme excipient le créo-camphorated cream suivi d'une piqûre de morphine à 0 g. 02.

(2) Cette hypothèse a été expérimentalement confirmée par E. Lepinay qui a procédé à une étude comparée de l'élimination après injections intraveineuses et intramusculaires de "132".
Voir page 48.

Si on laisse de côté les 5 cas pour ne tenir compte que des 4 autres, véritables syphilis secondaires, on obtient un pourcentage de 97,6 % résultats frappant de l'efficacité de cette méthode.

Dans les 4 cas restant on note un intervalle de 4 à 6 mois entre le début du chancre et le début du traitement.

L'objection capitale aux injections intra-musculaire est la douleur et la raideur éprouvées à la suite de l'injection. A mon sens, ces inconvénients s'opposent à la généralisation de la méthode soit en clientèle soit dans les cliniques privées. Les malades préfèrent souffrir le moins possible aussi réclament-ils le traitement intra-veineux qu'ils savent indolore et c'est peine perdue que de leur vanter un traitement désagréable.

On eût dans aucun cas à interrompre le traitement mais il fut parfois nécessaire d'employer la persuasion. Les malades ont paru tolérer parfaitement les doses de 0 gr. 30 à 0 gr. 45 mais commençaient à se plaindre à partir de la cinquième injection. Dans certains cas, on observait au cours du traitement ni douleur ni gonflement ; dans d'autres il y avait tantôt un peu de douleur tantôt un peu de tuméfaction.

Il est difficile d'expliquer ces différences la technique employée étant restée invariable. Sans doute s'il y a lieu de tenir compte de la sensibilité individuelle des malades dans l'interprétation des faits observés, il est impossible de prévoir à l'avance dans quels cas la piqûre sera douloureuse. Le malade est, d'ailleurs, souvent perdu de vue après les deux ou trois premières injections. Beaucoup d'exercice et un

massage quotidien ont été le meilleur antidote aux réactions locales.

Les résultats de Léonard ont été obtenus par association au traitement mercuriel simultanée suivant la progression ci-dessous :

Jour de traitement	Novar intr.-veineux	Novar intr.-musc.	Avec mercure intr.-musc.
1 ^o	0 gr. 45	0 gr. 45	0 gr. 06
8 ^o	0 gr. 45	0 gr. 45	0 gr. 06
15 ^o	0 gr. 45	0 gr. 60	0 gr. 06
22 ^o	»	»	»
29 ^o	0 gr. 60	0 gr. 60	0 gr. 06
36 ^o	»	»	»
43 ^o	»	»	»
50 ^o	»	»	»
57 ^o	0 gr. 75	0 gr. 60	0 gr. 06

Quand la réaction de Wassermann restait positive à la suite de ce traitement on donnait pendant 15 jours une solution d'iodure de potassium et ensuite une série de 3 injections à 0 gr. 45, 0 gr. 60, 0 gr. 75, à intervalle d'une semaine selon l'intensité de la réaction. On administrait en même temps que chaque injection 6 ctgr. de mercure sauf en cas d'intolérance.

En dernière analyse L. G. Léonard conclut : « cliniquement l'injection intra-musculaire de novarsenobenzol donne d'excellents résultats. Il y a donc lieu de souhaiter qu'on découvre un procédé permettant de rendre indolore ce mode de traitement.

Plus récemment, en 1920, Levy-Bing et Gerbay ont

préconisé la voie intra-musculaire pour l'emploi d'un composé arsenical « sel de sodium de l'éther sulfureux acide de monomethylaminoarsenophénol, ou sulfarsénol se différenciant des corps types ; 914, novarsénobenzol, par une molécule d'oxygène en plus. Mais ce corps donne des solutions naturellement acides, précipitantes, pour les albumines et qui nécessairement doivent réagir sur le plasma musculaire et déterminer une réaction locale, par le mécanisme décrit pour le 606.

Tout récemment MM. Jeanselme et Pomaret viennent de publier des recherches expérimentales sur une arsénothérapie intra-musculaire à l'aide de l'**amino-arseno phénol** représenté par la formule suivante :



Ayant étudié dans des recherches antérieures le mécanisme de la crise nitritoïde, phénomène de choc consécutif à l'injection intra-veineuse de composés organo-arsénicaux déterminant en présence d'une diminution de la réserve alcaline du sang une colloïdoclasie par floculation intra-vasculaire d'un complexe d'absorption protéino-arseno phénolique, ils préconisent la voie intra-musculaire pour se mettre à l'abri de ces phénomènes d'intolérance.

Par ailleurs leurs recherches expérimentales sur la spirillose des poules et la syphilis du lapin ont pleinement confirmé les données sur lesquelles s'appuyaient à l'origine leurs travaux concernant l'amino-arseno-phénol.

En application à la Syphilis humaine, Marcel Bloch et Pomaret, M. Sezary, Lepinay (de Casablanca) viennent de décrire leurs premiers résultats thérapeutiques. Nous reviendrons par ailleurs sur l'analyse de ces travaux dont nous avons suivi l'étude avec les auteurs eux-mêmes et auxquels feront suite nos constatations cliniques personnelles.

CHAPITRE II

Arguments en faveur de la voie intra-musculaire

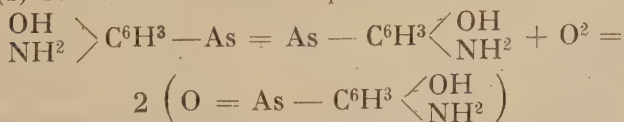
Si nous passons en revue les principaux composés arsénicaux jusqu'ici utilisés, nous voyons que le 606 d'Ehrlich, quoique son inventeur reconnut les avantages de la voie intra-musculaire, ne trouver la généralisation de son emploi que par la voie intra-veineuse, notamment en liqueur hyper-alcaline et étendue. Les complications pratiques qui découlaient de cette alcalinisation préalable qui nécessitait des mains expérimentées pour être réalisée fit tout le succès du 914 (novarsenobenzol) produit neutre non coagulant qui suivant la technique de Ravaut, pouvait s'injecter en simple solution concentrée dans l'eau distillée.

Dès l'introduction du 914 dans la thérapeutique de la syphilis, les praticiens étaient en droit d'espérer que ce corps neutre sans action apparente sur les éléments protéiniques du sérum, à l'encontre du 606 même théoriquement alcalinisé (4 molécules de soude) ne produirait pas de phénomènes de choc (crises nitritoïdes, apoplexie séreuse) relevant d'une insuffisante alcalinisation de ce dernier (Milian). Une expérience de plusieurs années a fait abandonner cet espoir ; on a invoqué à maintes reprises la présence de l'arsenoxyde (Queyrat) (composé 20 fois plus toxique que le 606) pour expliquer les accidents immédiats ou tardifs imputables à ces médications.

Des travaux récents (Pr Jeanselme et M. Pomaret) ont montré que l'arsenoxyde est un hypertenseur extrêmement énergique dont l'action sur la pression sanguine est du même ordre que celle de l'adrénaline. De ce fait ce composé n'a rien à voir avec la crise nitritoïde, crise d'hypotension comme l'indique la définition dont l'a qualifié G. Milian. Au surplus si l'on considère que tous ces composés arsenicaux en contiennent 1 gr. à 1 gr. 5% au maximum, la très faible quantité qui peut alors se trouver dans les doses couramment utilisées ne peut vraiment pas exercer une action toxique manifeste. C'est ici le moment de rappeler que les composés arseno-benzoliques non spirillicides *in vitro* le deviennent *in vivo*; pour expliquer ce fait on ne peut admettre un métabolisme autre que celui de la transformation du 606 et du 914 en amino-arséno-phénol dont les composés, type 914 (Novar, Sulfar) ne sont que des dérivés substitués sur la fonction amine par des chaînes latérales hydrolisables *in vivo*.

On voit donc que pour tous les composés arsenicaux, actuellement utilisés, l'activité thérapeutique est fonction de leur teneur en base amino-arséno-phénol; cette dernière *in vivo* par suite de processus d'oxydation passe à l'état d'armino-phénol-arsenoxyde (1), corps spirillicide *in vitro* au $\frac{1}{3.000.000^o}$

(1) Suivant la réaction ci-après :



1 molécule d'armino-arséno-phénol par oxydation donne
2 mol. d'arsenoxyde.

force nous est donc étant donné que cette base est très facilement oxydable d'admettre que c'est sous cette forme (arsenoxyde) que les composés arsenicaux ici étudiés exercent leur action thérapeutique. Une telle manière de voir est confirmée par les travaux de Carl Wøegtlin et W. Smith, Marion Crane, K. Wrigt, M. A. Connell, Pomaret. A l'aide des faits ainsi envisagés il apparaît qu'on ne peut faire état de l'arsenoxyde contenu dans les organo-arsenicaux pour expliquer les accidents toxiques de ces médications, non plus que de la spécificité thérapeutique que confèrent d'après Ehrlich, les chaînes latérales considérées comme récepteurs spécifiques.

Les quelques données bio-chimiques qui précèdent vont nous éclairer dans cette question complexe des arseno-benzènes *in vivo* et nous permettre d'argumenter, sur des bases expérimentales précises. Nous avons montré quel était le constituant de base simple auquel se ramène l'activité des composés arsenoïques, constituant qui n'agit lui-même que par transformation en partie en arsenoxyde. Nous allons donc voir pour arriver à ce stade spirillicide quelle est la voie d'apport la plus avantageuse.

Arguments expérimentaux

Les recherches d'Ehrlich montrent que dans la syphilis expérimentale du lapin la dose de 606 stérilisante par voie intra-veineuse et par kilog. d'animal est de 0,01 ctgr. Celles plus récentes de Jeanselme et Pomaret montrent que, par voie intra-musculaire,

elle n'est plus que de 3 milligr. 7, d'amino-arséno-phénol autrement désigné base du 606 ou 592 d'Ehrlich. La simple confrontation de ces chiffres montre que dans ces deux expériences un seul facteur est changé, celui de la voie d'introduction de substances médicamenteuses qui tirent leur activité d'un constituant commun. Il apparaît donc de par les résultats expérimentaux que traduisent les chiffres, que la voie intra-musculaire a plus que la voie veineuse favorisé la transformation en dérivés spirillicides.

A ce premier argument en faveur de l'injection intra-musculaire s'en ajoutent d'autres que nous allons tirer des actions toxicologiques *in vivo* relevant de la voie d'apport.

Arguments toxicologiques

Il est connu de tous les expérimentateurs que la plupart des substances actives se montrent beaucoup plus toxiques par injection intra-veineuse que par injection intra-musculaire. D'après J. F. Schamberg, J. A. Kolmer et J.-W. Reiziss, les injections intra-veineuses mercurielles sont quatre fois plus toxiques que les injections intra-musculaires et il en est de même pour les sels solubles de bismuth. Pour les composés arsenicaux les faits sont du même ordre ; l'animal supporte dans un temps donné et par voie intra-musculaire des doses beaucoup plus considérables que par voie veineuse. On voit de suite toute l'importance pratique qu'on peut tirer de ce fait, au sujet duquel nous reviendrons plus loin à propos du traitement d'assaut de la syphilis humaine. L'injec-

tion intra-musculaire nous permettra de faire dès l'apparition des premiers accidents un traitement d'assaut à l'aide de doses beaucoup plus considérables que la voie veineuse qui exige au début du traitement beaucoup de circonspection.

Arguments physiologiques

L'action cardio-vasculaire qu'exercent les organo-arsénicaux injectés par voie veineuse et que traduit une baisse de la pression sanguine, syndrome majeur de la crise nitritoïde, résulte d'une rupture de l'équilibre humoral représentée par une floculation complexe intra-vasculaire s'accompagnant de phénomènes analogues au choc anaphylactique vrai; ces faits indépendants de toute action chimico-toxique se produisent chez l'animal avec des corps exempts d'arsenic tels que le phénol, le trinitro-phénol, etc... Ces chocs sont des chocs phénoliques et se produisent d'autant plus intensément que les substances injectées sont plus acides, ou que la diminution de la réserve alcaline du sang est plus considérable (Milian, Jeanselme, Pomaret). On ne les observe jamais avec des composés arsénicaux parfaitement neutres ou alcalins injectés par voie intra-musculaire. Avec cette dernière on n'a pas à redouter le conflit brutal qui s'exerce dans le sang par injection intra-veineuse entre les fonctions phénoliques de ces corps et les albumines du sérum et que traduit la crise nitritoïde (phénomène de choc). L'injection intra-musculaire réalise une absorption capillaire initialement plus lente; il semble que le muscle (de réaction alcaline),

retient les floculats et leur laisse le temps de se solubiliser.

Récemment Levy-Bing et Gerbay ont écrit que les injections sous-cutanées et intra-musculaires diminuaient le danger de la crise nitritoïde mais ne le supprimaient pas, ce fait s'explique par l'acidité du médicament par eux employé (sulfarsenol) précipitant pour cette raison des albumines et susceptible de produire des floculations d'un tout autre ordre de grandeur et non dispersibles, qui pour peu qu'elles pénètrent dans la circulation par des vaisseaux de très petits calibres malgré l'injection intra-musculaire, sont susceptibles de déclancher le choc, fait que l'on n'observerait pas avec les corps neutres et mieux encore alcalins ; ces derniers ne précipitant pas les albumines. Dans un travail récent, Marcel Bloch et Pomaret déclarent n'avoir jamais observé avec l'**amino-arséno-phénol** de crises nitritoïdes après plus de 1.500 injections et même n'en avoir pas constaté chez les sujets coutumiers de la crise après injection intra-veineuse. Ce dernier argument montre donc à ce point de vue tous les avantages de la voie intra-musculaire. Ces faits seront corroborés plus loin par les observations de malades intolérants aux injections intra-veineuses, et non influencés par l'injection intra-musculaire d'**amino-arséno-phénol** (132).

Arguments cliniques

Dans la première partie de ce travail, nous avons rapidement passé en revue les travaux des cliniciens partisans de la voie intra-musculaire pour l'injection

des composés arséno-benzéniques. Leur opinion basée sur une longue expérimentation clinique est très catégorique. Les résultats notamment sur la réaction de Bordet-Wassermann sont tout à l'avantage de l'injection intra-musculaire. Les partisans de l'injection intra-veineuse et des hautes doses d'arsenicaux préconisent cette manière de faire pour se mettre à l'abri de l'arséno-résistance du parasite. On a même cité le cas d'un accident non amélioré à des doses répétées de 0,60 de novar et qui guérit à la dose de 0,75 du même produit. Il semble donc logique de considérer à côté de la qualité de la matière injectée, la quantité. En opposition à cette manière de voir, nous-mêmes avons observé une malade non améliorée d'un syphilôme de la lèvre malgré un traitement intra-veineux de 30 injections novarsenobenzoliques en l'espace de 5 mois et qui guérit en 16 jours avec 6 injections à 0 gr. 12 d'**amino-arséno-phénol par la voie intramusculaire**. Il en résulte donc que la voie intra-musculaire s'est montrée plus favorable chez elle pour favoriser l'action thérapeutique du composé arsénical.

D'un autre côté, l'injection intra-musculaire permet de faire dès les premiers jours d'une syphilis un traitement d'assaut initial plus intensif que la voie veineuse. Avec cette dernière dans l'incertitude où l'on est de ne pas avoir de réactions souvent graves, on procède au début par des doses faibles et espacées, ce qu'exige la prudence même. Par contre, avec un corps approprié à la voie intra-musculaire, on ne risque pas de crises nitritoïdes et de ce fait on peut par la répétition des doses dépasser largement dans les

8 à 10 premiers jours du traitement celles qui auraient été injectées par voie intra-veineuse. De ce fait on constate que la disparition des lésions contagieuses et du tréponème est obtenue très rapidement par cette voie qui permet avec le minimum de risque le traitement d'assaut initial. Depuis longtemps du reste, J.-A. Sicard a préconisé les injections sous-cutanées ou musculaires qui mettent à l'abri des réactions idio-syncrasiques impossibles à prévoir et souvent dramatiques ; il considère même que la méthode des petites doses répétées donne des résultats nettement supérieurs, notamment dans les formes nerveuses de la syphilis, aux injections massives intra-veineuses ; les faits observés par nous viennent confirmer cette opinion ainsi que nous le démontrerons plus loin avec observations à l'appui.

CHAPITRE III

Desiderata de la thérapeutique par voie intra-musculaire

Dès le début de la thérapeutique arsénobenzolique la voie intra-musculaire est la seule employée mais elle doit vite céder le pas à la voie intra-veineuse en raison des douleurs très vives que provoque l'injection de 606, aussi bien en solution acide qu'en émulsion alcaline, qui souvent s'accompagnent d'escharres et d'ulcères graves. Il ne peut en être autrement étant donnée la constitution même du produit injecté ; l'agent nécrotique, acide chlorhydrique et soude caustique, se trouvant dans l'une et l'autre de ces solutions. Par ailleurs, le liquide introduit reste souvent enkysté dans les tissus au lieu de l'injection ; en outre des douleurs violentes nécessitent le repos au lit pendant deux ou trois jours, on observe des oscillations thermométriques élevées pouvant atteindre 40°. L'élimination du produit est extrêmement lente et par cette circonstance en apparence défavorable, Ehrlich, R. Duhot de Bruxelles expliquaient l'action supérieure de l'injection intra-musculaire sur l'injection intra-veineuse ; la première assurant une imprégnation prolongée de l'organisme par l'agent médicamenteux. Quoi qu'il en soit, l'injection intra-musculaire de 606 fut bientôt abandonnée par la plupart des praticiens, quelques-uns seulement continuèrent son emploi en suspension huileuse.

Au 606 vient succéder le 914 (novarsenobenzol); ce dernier corps neutre très soluble dans l'eau est présenté à son origine comme ne devant pas produire d'accidents immédiats; susceptible d'être injecté en liqueur concentrée (technique de Ravaut) il trouve du fait de son emploi commode son utilisation par la voie intra-veineuse. A l'épreuve du temps, il se montre tout aussi bien que le 606, capable de produire la crise nitritoïde; du reste celle-ci étant un choc phénolique il n'apparaît pas comment on pourrait résoudre cette question à l'heure actuelle, étant donné que la fonction phénol dysthérapeutique à ce point de vue joue cependant un rôle euthérapeutique en ce sens qu'elle représente un des haptophores nécessaires pour accrocher le toxophore arsenoïque aux constituants cellulaires du spirochète.

Nous voyons ainsi avec ses avantages et ses inconvénients, la thérapeutique par les arsenicaux se fixer sur la voie veineuse. Cependant ces derniers trouvent des partisans dans leur utilisation par la voie sous-cutanée (Sicard, Minet, Poulard). Le problème actuel de l'arsénothérapie comporte donc les données suivantes : la forte dose en injections intra-veineuses est-elle préférable aux injections répétées par petites doses (voie sous-cutanée ou intra-musculaire); l'une et l'autre de ces manières de voir ont leurs partisans. Nécessairement les voies intra-musculaires et sous-cutanées n'ont pas permis jusqu'à présent en raison des réactions locales une progression de doses comme la voie intra-veineuse; nous ne répéterons pas ce que nous avons dit plus haut des travaux de Léonard qui reconnaît lui-même que l'élément douleur est le principal obstacle à la voie intra-musculaire; dans une

certaine mesure cet inconvénient se trouve corrigé par l'emploi de solutions du type de celles de Balzer ou plus simplement par dissolution dans de la stovaine à 1 % (Poulard). Mais ce n'est là qu'un palliatif momentané ; les composés : novar, sulfar, caractérisés par des chaînes latérales du type formol, hydro-sulfite ou bisulfite, hydrolisables *in vivo* libèrent au point d'injection de très petites quantités de formol, en quelque sorte à l'état naissant et c'est là à notre sens la cause de la douleur dans l'emploi des novarsenicaux actuels. Aucune solution pratique ne peut résoudre ce problème étant donné que l'on se trouve devant un fait intimement lié à la structure chimique du médicament.

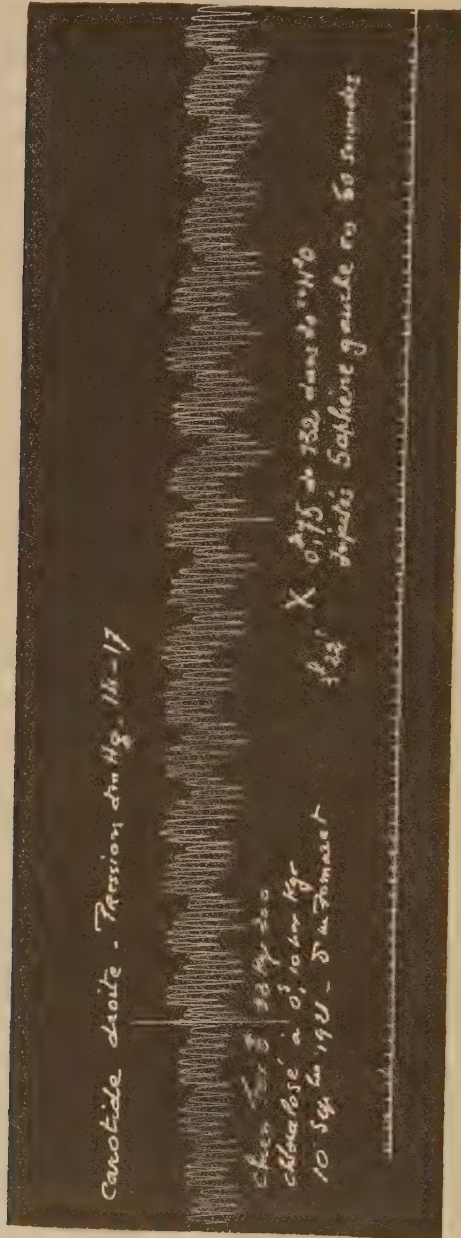
Propriétés chimiques et physiologiques de l'amino-arséno-phénol (132)

L'arsénothérapie par la voie intra-musculaire nécessitait donc un composé arséno-benzolique non lié à des chaînes latérales susceptibles de libérer des traces de formol dans les tissus d'une part ; l'absence de chaînes latérales d'autre part, offre cet avantage que non entravée par des substances réductrices, fixées à la fonction amine de la base amino arséno-phénol, elle se transforme de ce fait plus rapidement en dérivés d'oxydation spirillicides (Jeanselme et Pomaret) et sera alors mieux tolérée par les tissus sans réaction inflammatoire. C'est dans ce but que Pomaret après avoir étudié l'action physiologique des arsenicaux chez le chien a repris l'étude systématique de la base **amino-arséno-phénol** au point de vue toxicité, élimination, activité spirillicide et tolérance locale. Ses

recherches l'ont amené à la stabilisation de cette base qui, jusqu'ici par suite de son extrême oxydabilité et de son insolubilité n'avait pu être utilisée sous cette forme. Le principe de sa préparation 132 repose sur la solubilité de l'amino-arséno-phénol dans des solutions suffisamment riches en sucres réducteurs, lactose ou glucose ; c'est ce dernier qu'il choisit parce qu'il fait partie des constituants normaux de l'organisme. De ce fait la base se trouve libre non liée à des chaînes latérales comme les corps du type 914 ni à l'acide chlorhydrique ou à la soude comme le 606. On constate que bien préparée elle est peu toxique, et bien que contenant 40 % d'arsenic, c'est-à-dire deux fois plus que le novarsénobenzol, elle est tolérée par voie intra-veineuse à la dose de 0 gr. 15 à 0 gr. 16 par kilog de lapin, ce qui, si l'on considère sa teneur en arsenic, correspond à 0 gr. 30, 0 gr. 32 des novarsénicaux du type 914. Les souris d'un poids moyen de 20, 25 gr. tolèrent l'injection sous-cutanée de 6 à 7 milligr. ce qui représente la dose considérable de 0 gr. 28 à 0 gr. 30 par kilog. de souris, et ce qui, par rapport à l'arsenic correspondrait à 0 gr. 56 de novar ; on voit donc que sous cette forme, la base active est fort peu toxique.

Bien que cette préparation soit uniquement étudiée pour la voie intra-musculaire, on constate par expérimentation chez le chien que après dilution dans 5 à 6 volumes d'eau, elle n'est ni hémolytique, ni floculante et peut être injectée par voie intra-veineuse comme les novarsénicaux déjà utilisés. Par cette voie elle n'exerce aucune action cardio-vasculaire ainsi que l'atteste l'inscription graphique de la pression carotidienne que reproduit la planche ci-dessous (*chien*

chloralose auquel on a injecté dans la saphène 0 gr. 75 de 132 dilués dans 20 cc. d'eau).



Ces dernières constatations expérimentales ont trouvé leur vérification chez l'homme. Dans une publication récente (*Maroc médical mars 1922*), le docteur L. Lepinay (de Casablanca) a étudié l'action thérapeutique de l'**amino-arséno-phénol (132)**, aussi bien en injections intra-veineuses, qu'intra-musculaires., il marque sa préférence du reste pour ces dernières. « Pour les injections intra-veineuses, le « 132 » était dilué dans de l'eau bi-distillée, stérilisée, dans les proportions suivantes :

Nous lui empruntons quelques passages de son travail :

1/2 cent. cube de 132 dans 5 cent. cube d'eau distillée ; 1 cent. cube de 132 dans 10 cent. cube d'eau distillée ; 2 cent. cube de 132 dans 15 à 20 cent. cube d'eau distillée ; 3 cent. cube de 132 dans 20 à 25 cent. cube d'eau distillée.

Les injections ont été faites à la seringue pour les petites doses et au bock pour les grandes doses. Elles étaient toujours poussées très lentement, en 2, 5 ou 10 minutes suivant la quantité de liquide à injecter. Le malade était à jeun et on le faisait coucher pendant la durée de l'injection.

Phénomènes observés pendant l'injection. — Dès l'introduction des premiers centimètres cubes de liquide, le nombre des pulsations diminue, puis le pouls se stabilise et ne varie plus pendant toute la durée de l'injection. Quelques minutes après il reprend sa fréquence normale (degré de fréquence constaté avant l'injection) ou s'accélère légèrement. Les autres caractères ne varient pas.

Action sur la tension artérielle. — Chez aucun de nos malades, au cours et à la suite des injections nous n'avons constaté au sphygmo-manomètre par la méthode auscultatoire de différences de la pression artérielle.

Action sur la respiration. — Pendant la durée des injections nous n'avons jamais observé de modification des mouvements respiratoires.

Ces constatations pour intéressantes qu'elles soient, ne doivent pas faire oublier que le « 132 » a été réalisé pour la voie Intra-musculaire qui met à l'abri de la crise nitritoïde.

Avantages de l'amino-arséno-phénol (132).

La solution d'amino-arséno-phénol utilisée par Pomaret dans ses recherches expérimentales et cliniques titre 0 gr. 125 par cent. cube. Cette solution glucosée hypertonique *extrêmement stable* ne subit aucune variation ni dans ses *qualités physico-chimiques* ni dans sa *toxicité*, soit sous l'action du temps, soit sous l'influence de variations considérables de température, ce qu'atteste la possibilité de la stériliser par la chaleur dans les conditions habituelles, fait important dans l'histoire chimique des composés arséniques dont on connaît l'extrême fragilité moléculaire.

Nous avons montré plus haut quelle était son extrême activité spirillicide dans les spirilloses animales. En application pratique à la syphilis humaine cette préparation offre les avantages suivants sur lesquels nous nous étendrons par la suite : solution extrêmement concentrée d'un principe actif très riche

en arsenic (40 %), *stérilisable par la chaleur*, d'emploi facile par la simple technique des injections intramusculaires comme elles se pratiquent pour le benzoate de mercure, l'huile grise et le calomel, inaltérable dans sa composition et sa toxicité, injectable à des doses variables de 0 gr. 125 à 0 gr. 50, ce qui eu égard à la teneur en arsenic représente 1 gr. de novarsenobenzol, enfin d'élimination rapide. Ne s'accompagnant d'aucune réaction d'ordre local ni général elle permet dans le *traitement d'assaut initial de la syphilis* l'injection de doses que la prudence la plus élémentaire aurait interdit de faire par la voie intra-veineuse de crainte de voir se dérouler des accidents graves qui accompagnent chez certains sujets et sans qu'on puisse rien prévoir, l'injection des novarsénicaux par cette voie. La possibilité d'injecter des fortes doses au début d'une syphilis et surtout par une voie qui permet au maximum l'utilisation thérapeutique des arsénobenzènes représente l'optimum actuel dans le traitement intensif de la maladie. Ce dernier est fonction dans ses résultats de la quantité d'agent médicamenteux introduit dans l'organisme en un temps donné. Plus sera élevé le premier de ces facteurs (poids de médicament), plus sera courte la durée du traitement, et plus remarquables seront les résultats obtenus.

Comme autre qualité principale de l'**amino-arséno-phénol**, nous avons reconnu qu'il permettait le traitement intensif chez des sujets intolérants aux injections intra-veineuses de novarsénicaux, soit par suite d'une susceptibilité idio-syncrasique spéciale, soit par suite de lésions organiques prohibitives de l'injection

intra-veineuse avec des doses massives (cardiaques, tuberculeux avancés, albuminuriques, insuffisants hépatiques avec forte urobilinurie, azotémiques intolérants fébriles, etc.).

Nous ajouterons de plus qu'il n'y a pas à envisager avec la voie musculaire et même avec de petites doses répétées la question si discutée de l'arséno-résistance ; des faits cliniques nous ont permis d'observer des lésions spécifiques non améliorées par des traitements intenses par les novarsénicaux en injections intra-veineuses qui ont rapidement cédé à des injections intra-musculaires de 0 gr. 125 d'amino-arséno-phénol ; étant donné que ce constituant de base se trouve dans les novarsénicaux, force nous est de reconnaître, qu'injecté à l'état libre par la voie intra-musculaire, il est mieux transformé en dérivé spirillicide et exerce de ce fait une action thérapeutique, là où la voie intra-veineuse échoue parfois.

Pour ce qui est de l'action des injections intra-musculaires d'**amino-arséno-phénol** sur la réaction de Wassermann on verra dans notre étude clinique quels résultats remarquables permet d'obtenir la technique qui fait l'objet de notre étude (1). Les observations ayant permis de suivre certains malades pendant plus de 6 mois durant lesquels un grand nombre de réactions de Bordet-Wassermann ont été

(1) A la période du chancre l'évolution des réactions sérologiques se fait suivant le rythme d'oscillations et de chutes décrit par C. Simon et P. Gastinel.

NOTA. — Comme autre avantage pratique de l'injection intra musculaire d'Amino-arséno-phénol à 0 gr. 12, nous signalerons qu'elle permet la réactivation sérologique ; le sang doit alors être prélevé 8 à 10 jours après l'injection.

pratiquées (jusqu'à 14 pour un même malade, observation IX) montrent que, comme l'entrevoyaient Ehrlich et Duhot, les résultats de l'*injection intramusculaire* sont « les plus décisifs et les plus durables » ce qu'ont corroboré les travaux de Harrison. Pour terminer ce chapitre, nous ajouterons que comme corollaire des arguments physiologiques mentionnés plus haut, *il ne nous apparaît pas que la voie intraveineuse avec les risques qu'elle comporte et qu'éclairent les travaux de Widal sur le colloidoclasie et de E. Janselme et M. Pomaret sur les phénomènes de choc par les arsénobenzols, présente un avantage sur l'injection intramusculaire*, qui, avec une préparation appropriée permet d'éviter d'une part les phénomènes de choc, et d'autre part de diminuer les actions toxiques de la substance injectée tout en favorisant au plus haut point le métabolisme vers les dérivés spirillicides de transformation. Il ressort donc ainsi que le montrera notre étude clinique que le traitement intensif est possible sans réaction locale et sans gêne appréciable avec l'**amino-arséno-phénol (132)** qui représente le meilleur des organo-arsénicaux dans la thérapeutique actuelle de la syphilis par la voie intramusculaire.

CHAPITRE IV

Application pratique de l'amino-arséno-phénol (132) dans la thérapeutique de la syphilis

Appelés à utiliser la base active amino-arséno-phénol (132) nous ferons ici une étude générale de son mode d'application de sa tolérance, de son élimination, et de ses propriétés thérapeutiques *disparition du tréponème, cicatrisation des lésions, enfin activité sérologique que traduit la négativation du Bordet-Wassermann*).

Comme nous l'avons dit plus haut, la préparation 132 utilisée par nous, contient par cent. cube : 0 gr. 125 d'amino-arséno-phénol, non additionné d'antiseptique d'analgésique ou d'anesthésique, préparation stérilisée par la chaleur, rigoureusement aseptique et directement injectable. Dans nos recherches personnelles poursuivies au laboratoire de la Faculté à l'Hôpital Saint-Louis en collaboration avec le docteur Pomaret, chef de laboratoire, nous n'avons pratiqué notre thérapeutique qu'à l'aide de doses répétées tous les deux jours (**0 gr. 125 d'amino-arséno-phénol**), bien que cette préparation permette l'injection de doses progressives jusqu'à quatre fois plus élevées et, en ce cas, répétées seulement tous les huit jours, technique innovée par le Dr Sézary au dispensaire de syphiligraphie de l'hôpital de la Charité. Nous ne nous étendrons pas sur cette technique des doses progressivement croissantes, quant aux doses de médi-

cament injecté et aux intervalles de temps séparant les injections, son auteur venant lui-même de la faire connaître. Dans une récente discussion à la Société médicale des Hôpitaux de Paris (3 février 1922), le Dr Sézary (1), après une longue étude clinique de l'amino-arséno-phénol (132), vient de réhabiliter la voie intra-musculaire. Nous ne saurions mieux faire que de lui emprunter ses conclusions :

« Pour notre part, nous étudions depuis plusieurs mois l'action de la base **amino-arséno-phénol**, introduite dans la thérapeutique par MM. Jeanselme et Pomaret (2) (préparation 132 de Pomaret). Notre conclusion formelle aujourd'hui est qu'à *quantité équivalente d'arsenic*, les injections intra-musculaires ont une efficacité égale à celles des injections intra-veineuses. Nous avons obtenu en sept jours, avec deux injections de 25 ctgc., la cicatrisation complète de 3 chancres volumineux du fourreau de la verge : les tréponèmes avaient disparu avant la deuxième injection. A la période secondaire, la guérison des accidents cutanés et muqueux survient dans des conditions analogues. La réaction de Bordet-Wassermann devient généralement négative après une dose équivalente de 4 gr. 50 à 6 gr. de novar injectés dans la veine. Ces résultats sont identiques à ceux qu'a obtenus en Angleterre M. Leonard (2), qui avait comparé l'action du novar en injections intra-veineuses et en injections intra-musculaires, mais avait dû abandonner ces der-

(1) Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris. N° 4 - 9 Février 1922, p. 237.

(2) Jeanselme et Pomaret: *Acad. de Méd.*, 2 novembre 1921.

nières en raison des graves réactions locales qu'elles provoquaient.

On peut dire qu'actuellement le problème de l'arsénothérapie intra-musculaire est résolu, non pas sous la forme restreinte qui obligeait à répéter des doses minimales et cependant à limiter la quantité hebdomadaire à un maximum de 45 centigrammes, généralement insuffisant, mais dans des conditions identiques à celles de l'arsénothérapie intra-veineuse.

La méthode dont nous venons de parler diffère donc de celle de M. Milian parce qu'elle utilise la voie intra-musculaire, plus pratique et moins dangereuse que la voie intra-veineuse. Elle diffère de celle de M. Sicard et de M. Minet parce qu'elle permet l'injection de doses fortes, nécessaires, à notre avis, pour obtenir un bon résultat thérapeutique.

Dans ces conditions, la voie musculaire mérite d'être réhabilitée ; elle deviendra sans doute rapidement la méthode de choix pour l'arsénothérapie de la syphilis. » “.....

En ce qui nous concerne, nous avons le plus souvent utilisé la petite dose fréquemment employée imitant en cela J. A. Sicard pour les injections sous-cutanées de novarsénicaux.

D'une façon générale, dans la syphilis primaire, nous utilisons en moyenne 20 injections à 0 gr. 125 ; et dans la syphilis secondaire non antérieurement traitée, nous portons le nombre à 24. Dans le traitement d'affections tertiaires, en plus de la disparition des lésions, on poursuivait la négativation du Bordet-Wassermann ; à cette période de la syphilis, les règles sont moins fixes que dans S1 et S2 et le nombre

d'injections aux doses indiquées oscille entre 15 et 25 et même plus. A l'aide de cette technique on constate que 20 injections peuvent être pratiquées en 40 jours ce qui fait au total 2 gr. 50 de matière active injectée, correspondant par rapport à la teneur en arsenic, à 5 grammes de novarsénobenzol.

Il ressort de ces chiffres que la dose injectée se trouve plus élevée par la voie intra-musculaire, que celle qu'aurait permis d'atteindre la voie intra-veineuse dans le même temps. On saisit l'importance de cette question de doses dans un temps minimum donné en ce qui concerne le traitement des syphilis primaire et secondaire pour lesquelles il importe de frapper fort dès que le diagnostic est établi. Ces avantages se traduisent par une *disparition rapide du tréponème qui se fait le plus souvent en deux à quatre jours*, après action de 0 gr. 12 ou 0 gr. 24 de 132, aussi bien dans le chancre que dans les plaques muqueuses. Nous n'entrerons pas dans plus de détails concernant ces questions, une publication en cours, de MM. E. Jeanselme, M. Pomaret et Marcel Bloch, à paraître dans la *Presse Médicale*, devant d'ici peu faire connaître dans une étude d'ensemble portant sur 150 malades, *dont 41 s'étaient montrés intolérants aux médications intra-veineuses*, quels résultats thérapeutiques ont été obtenus avec les injections intra-musculaires d'**amino-arséno-phénol**. Par ailleurs dans le travail que nous avons précédemment cité, E. Lepinay de Casablanca veint de faire connaître les résultats obtenus avec le « 132 » chez 33 malades, parmi lesquels 8 *intolérants aux injections intra-veineuses de novarsénicaux (crises nitritoïdes)*, qui ont toléré sans incident les injections intra-musculaires de « 132 ».

Technique des injections intra-musculaires d'amino-arséno-phénol (132)

La technique que nous avons employée pour l'injection intra-musculaire est celle des injections profondes de benzoate de mercure, d'huile grise, d'huile au calomel. L'instrumentation comporte la seringue ordinaire en verre et détail important : deux aiguilles ; ces dernières et la seringue étant bouillies et non flambées, on ajuste à la seringue une aiguille de gros calibre qui permet d'aspirer rapidement la solution très visqueuse d'amino-arséno-phénol. Après cette opération on la retire et la met de côté ; la seconde aiguille de calibre très fin (7 à 8 dixièmes de millim. et 6 à 7 centimètres de longueur) va servir à l'injection en deux temps.

Choix de la zone d'injection

La zone de choix est la région fessière, où il importe d'éviter le nerf sciatique d'une part et les rameaux du fessier supérieur d'autre part ; l'endroit le plus favorable est la région fessière haute qui s'étend au-dessus d'une horizontale passant par le sommet du sillon inter-fessier, point de Fournier et région voisine. Il faut éviter la partie inférieure de la fesse sur laquelle s'assied le malade et qui par suite du traumatisme fréquent de la station assise pourrait provoquer de la douleur. La zone d'injection étant bien repérée et nettoyée à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool à 95° ou mieux d'un mélange d'alcool éther, l'aiguille est enfoncée en pleine masse musculaire

d'un coup sec ; on attend quelques instants pour voir si l'on n'a pas lésé un vaisseau, ce que traduit l'affleurement du sang au pavillon de l'aiguille. Si l'on injectait dans ces conditions, l'injection serait intra-veineuse ce que nous avons toujours cherché à éviter. Si pareil incident arrive, on retire l'aiguille pour piquer dans une zone voisine. On ajuste ensuite l'embout de la seringue au pavillon de l'aiguille et on pousse lentement l'injection ; plus cette dernière sera lente et mieux elle sera immédiatement tolérée, assurant ainsi une diffusion et une absorption progressives sans phénomènes de distension. Ceci fait, on pince entre deux doigts autour de l'aiguille restée en place, la peau et le tissu cellulaire sous-cutané et on la retire vivement, les deux doigts continuant à pincer fortement ; par cette précaution, on évite le reflux vers le derme de la substance injectée qui pourrait dans ce cas être la cause d'une irritation locale imputable à une mauvaise technique. On termine par un massage de quelques instants de la zone d'injection. Nous ajouterons, détail important, que la technique préconisée avec deux aiguilles permet d'utiliser pour l'injection proprement dite une aiguille non souillée dans sa lumière ni sur sa paroi externe par des bavures du liquide à injecter ; ce qui évite de laisser dans le derme des traces de la solution qui pourraient causer une irritation. Nous conseillons de plus, de conserver dans la seringue une bulle d'air qui, elle aussi, sera injectée et assurera de ce fait le balayage du contenu de l'aiguille.

Ainsi pratiquée, l'injection intra-musculaire d'**amino-arséno-phénol** à **0 gr. 125**, 0 gr. 25 et même

plus est absolument indolente ; on n'observe ni réaction inflammatoire (œdème, nodosités, kystes), ni raideur, ni gêne locale ; la plupart des malades injectés ainsi par nous subissaient un *traitement ambulatoire et vaquaient à leurs occupations sans en être nullement incommodés*. Secondairement tout au plus certains sujets accusaient-ils pendant quelques heures un peu de raideur musculaire qui, du reste, ne les incommodait jamais au point de les gêner dans leurs occupations habituelles. Dans ces conditions d'injection, cette solution d'amino-arséno-phénol non coagulante *in vitro* et à priori *in vivo* comme les arséno et novarsénobenzènes ordinaires est rapidement diffusible et ne donne lieu à aucune nécrose locale. Absorbée par la voie capillaire et non floculante, cette préparation ne provoque jamais de phénomènes de choc. Sa diffusion dans l'organisme est aussi rapide que par la voie veineuse ; par cette méthode on peut injecter sans inconvénient des malades *scit avant leur repas, scit après*. Les précautions d'usage avec la voie veineuse (adrénaline comme préventif ou antagoniste du choc) sont inutiles le médicament n'exerçant par cette voie aucune action cardio-vasculaire, comme le laissait prévoir même l'injection intra-veineuse à l'animal (voir graphique reproduit plus haut).

Élimination de la substance injectée

Injecté par la voie intra-musculaire l'**amino-arséno-phénol** est rapidement éliminé. Sa diffusion dans l'organisme est attestée par le fait qu'on peut le retrouver dans les urines émises quelques minutes

après l'injection. Pour nous en rendre compte nous avons laissé de côté la méthode compliquée de la chimie toxicologique qui nécessite la destruction de la matière organique et un outillage dont seuls disposent les laboratoires bien organisés et qui malgré cela ne permet que la recherche de l'arsenic à l'état minéral. Pour suivre l'élimination de l'**amino-arséno-phénol**, nous avons eu recours à une technique simple à la portée de tous les praticiens, facile à exécuter à l'aide de tubes à essai et de trois réactifs que l'on peut aisément se procurer. L'**azo-réaction** d'Abelin modifiée et rendue plus sensible sans cause d'erreur par Pomaret se pratique suivant la technique ci-après qui exige les solutions suivantes :

Solution A. — Nitrite de soude 0 gr. 50, eau distillée 100 grammes ;

Solution B. — Acide sulfurique pur 20 cc., eau distillée q. s. p. 100 grammes ;

Solution C. — Ammoniaque 20 cc., alcool à 95° 40 cc., éther officinal 40 cc.

En pratique on prend 10 cc. d'urine que l'on met dans un tube à essai ; on ajoute X gouttes de la solution A et X gouttes de la solution B, on agite le tube. Par action du réactif sulfurique B sur le nitrite de soude du réactif A il se dégage de l'acide azoteux qui se copule à l'azote de la fonction amine de la base amino-arséno-phénol si cette dernière se trouve dans l'urine ; il se produit ici quelque chose d'analogue à ce que l'on appelle la diazotation dans l'industrie des matières colorantes ; le diazo ainsi formé est à son tour copulé à un phénol en liqueur alcaline. Dans le

cas particulier de l'azo-réaction, on ajoute à l'urine ainsi diazotée, 2 cc. de la solution C. dans laquelle on a au préalable fait dissoudre une pincée de résorcine (di-phénol).

La liqueur éthéro-alcoololo-ammoniacale de résorcine est déposée très doucement à la surface de l'urine diazotée à l'aide d'une pipette en verre étiré. Par suite de la faible densité de ce mélange et si l'on opère avec précaution, celui-ci surnage l'urine diazotée ; si cette dernière contient de l'amino-arséno-phénol, il se produit à la zone de séparation de ces deux liquides un *disque couleur rubis absolument caractéristique* et d'autant plus intense que l'urine contient plus d'amino-arséno-phénol. C'est là une réaction colorée extrêmement sensible qui permet de dire qu'il est passé dans l'urine un corps phénolique arsenical ayant encore sa fonction amine en place, mais qui ne permet pas de vérifier si l'on a affaire à l'amino-arséno-phénol intact ou à son dérivé d'oxydation dans l'organisme, l'arsénoxyde, ce dernier donnant dans les mêmes conditions la même azo-réaction. Quoiqu'il en soit, on se rend compte, par cette technique simple de la vitesse de passage du médicament dans l'urine. Chez les sujets normaux l'intensité maxima de l'azo-réaction est obtenue dans les premières, deuxième et troisième mictions consécutives à l'injection ; elle diminue pour reprendre un peu plus d'intensité dans les urines émises le lendemain matin au réveil ; elle décroît ensuite de façon irrégulière mais néanmoins s'observe pendant deux et trois jours.

D'après E. Lépinay (loco citato), après *injection intra-veineuse*, l'**amino-arséno-phénol** (132) appa-

raît dans les urines dès la première miction. L'azo-réaction est alors fortement positive. Elle diminue d'intensité lors des mictions suivantes. Le lendemain de l'injection la réaction est encore positive dans les urines de la première miction, mais négative dans les urines de la journée. L'élimination urinaire du 132 décelable par l'azo réaction ne paraît donc durer que 24 heures environ.

« Après les *injections intra-musculaires* l'absorption de l'**amino-arséno-phénol** est extrêmement rapide, si l'on en juge par l'élimination urinaire. L'arsenic apparaît dans les urines dès la première miction après une injection de 2 cc. de 132, l'azo-réaction alors fortement positive diminue d'intensité dans les urines de la journée, mais l'arsenic est encore décelable dans les urines du matin, 24, 48 et quelquefois 72 heures après l'injection. Introduit par la voie intra-musculaire l'amino-arséno-phénol paraît donc être plus longtemps retenu dans l'organisme qu'après les injections intra-veineuses et sans s'accumuler, *être éliminé plus lentement*. Comme on le voit, l'**azo-réaction** permet de constater que l'**amino-arséno-phénol**(132) est une substance sans seuil d'excrétion et qu'après l'injection intra-musculaire elle s'élimine dès la première ou deuxième miction consécutive à l'injection ; cette constatation *prouve avec quelle rapidité le médicament a diffusé dans l'organisme* et a pu de ce fait, exercer son action spirillicide ; il n'y a pas eu rétention locale et l'absorption capillaire par l'intermédiaire du muscle se montre en somme de diffusion tout aussi rapide que l'injection intra-veineuse sans présenter les risques de cette dernière.

En résumé, l'**amino-arséno-phénol**, diffuse vite et s'élimine bien.

Nous allons maintenant aborder son étude clinique proprement dite, pour laquelle nous détaillerons un certain nombre d'observations recueillies dans le service de M. le professeur Jeanselme à l'Hôpital Saint-Louis, concernant des malades traités aux diverses périodes de la syphilis et enfin nous insisterons sur quelques cas de malades antérieurement intolérants aux novarsénicaux injectés par voie intraveineuse, pour montrer quels résultats thérapeutiques nous avons obtenus. Les malades ont été suivis au point de vue disparition du tréponème, cicatrisation de la lésion, négativation du Bordet-Wassermann.

Cette dernière a été pratiquée très fréquemment et pour en faire mieux suivre les variations et la chute, nous avons agrémenté notre texte de *courbes schématiques traduisant l'état sérologique de nos malades*. Autant que cela nous a été possible, nous les avons suivis au point de vue de leurs urines (albumine, glucose, urobiline et pigments biliaires), de l'azotémie et de l'engraissement ; on sait combien ce dernier détail est important, l'action eutrophique de l'arsenic se traduisant, par une augmentation de poids et son action toxique par de l'amaigrissement. En ce qui concerne les modifications de la formule sanguine des malades au cours du traitement par l'amino-arséno-phénol, nous renvoyons à une thèse récente de Mme Jeanne Requin qui a suivi plusieurs malades à ce point de vue. (*Leucocytes anormaux dans le sang des syphilitiques. Thèse Doctorat en médecine, Paris 1921*).

CHAPITRE V

Application clinique de l'amino-arséno-phénol (132) dans le traitement de la syphilis primaire

Notre étude clinique des syphilis primaires traitées à l'**amino-arséno-phénol** en injections **intra-muscu-**laires comporte neuf cas dont deux ont été annexés au groupe des intolérants aux injections intraveineuses que l'on retrouvera plus loin. Dans cette catégorie nous avons joint une observation concernant une malade dont le mari fait l'objet de l'observation n° 3 et chez laquelle nous avons pratiqué le *traitement prophylactique*.

Les sept malades dont les observations suivent ont été uniquement traités par les injections intramusculaires d'amino-arséno-phénol répétées le plus généralement tous les deux jours à la dose de 0 gr. 125. Les deux autres, placés dans la catégorie des intolérants avaient reçu chacun deux injections intraveineuses mais ne supportant pas le traitement par cette voie ont été continués avec l'**amino-arséno-phénol** comme les précédents.

GROUPE DES SYPHILIS PRIMAIRES

OBSERVATION I

(dossier 53)

Bou..... 33 ans, malade externe.

Antécédents personnels : 3 blennorragies. Il y a 11 ans orchite.

A l'heure actuelle, 25 septembre 1921, il présente un chancre ecthymateux du pubis plus grand qu'une pièce de 2 francs avec adénopathie bi-latérale plus grosse qu'un œuf de pigeon. Céphalée presque constante. Le début du chancre remonte d'après les souvenirs du malade à 15 ou 20 jours. Recherche du tréponème : Positive, dans la sérosité que l'on peut faire s'écouler après décolllement de la croute du chancre. On institue de suite le traitement. Bordet-Wassermann = Ho.

Urine : Ni albumine ni glucose ni urobiline.

Poids : 60 kgr. 500.

On institue le traitement par doses répétées de 0 gr. 125 d'amino-arséno-phénol, injectées tous les deux jours.

Deux jours après la première injection le 27/9 le tréponème a disparu de la lésion ; le 2/10 l'adénopathie est considérablement réduite, la croute du chancre est tombée et la cicatrisation progresse par les bords. Le 4/10 le chancre a encore diminué, les bords bourgeonnent activement, l'adénopathie diminue surtout à droite.

Le 6/10, le chancre n'est plus grand que comme une pièce de 0 fr. 50 ; le 9/10 il est encore diminué et s'épidermise sur toute sa surface.

Le 11/10, il est totalement cicatrisé. A cette date les ganglions sont très diminués.

NOTA. — La céphalée disparaît à la 4^e piqûre.

Le 13/10 le malade pèse 60 kgr. 500, le 25/9 65 kgr, le 2/11 66 kgr. Il se maintient à ce poids par la suite. Au cours du traitement il a donc engraisé de 5 kgr. 500, le malade a interrompu sa cure pendant 10 jours du 7 au 17/11.

Bordet-Wassermann successifs. 25/9 = H0 ; 9/10 = H0 ; le 20/10 = H0 ; le 4/11 = H7 ; le 29/11 = H8.

En somme le 4/11 plus d'adénopathie et négativation sérologique obtenue en 40 jours avec 16 injections intramusculaires, représentant au total 2 grammes d'Amino

Arséno Phénol. Au cours du traitement, pas d'éléments anormaux dans les urines, pas d'intolérance générale ni locale, le malade, mécanicien-ajusteur, continue ses occupations sans être incommodé par la médication. A reçu au total 20 piqûres représentant 2 gr. 50 d'Amino Arséno Phénol, en 64 jours.

OBSERVATION II (dossier 19)

Juliette V. soudeuse, 17 ans.

Antécédents personnels : appendicite opérée il y a un an.

Lésions actuelles : 23 juillet 1921 : chancre de la grande lèvre droite ayant débuté il y a 8 jours par légère ulcération. Adénopathie inguinale droite, petite lèvre œdématisée, céphalée, langue saburrale, mauvais état général, amaigrissement.

Le 23/7. Recherche du tréponème : positive. Bordet-Wassermann = H0.

Traitement : Injections intra-musculaires d'**amino-arséno-phénol (132)** répétées tous les jours (0 gr. 12).

Le 25/7 soit deux jours après la première injection de 0 gr. 12 on trouve encore du tréponème dans la lésion à cette date on fait une piqûre à 0 gr. 20 ; deux jours après plus de tréponèmes.

Le 29/7 le chancre est totalement cicatrisé. Vers le 13 août, plus d'adénopathie. La malade a reçu 2 gr. 32 d'Amino Arséno Phénol en 35 jours.

Poids successifs : 49 kgr. 500 le 31/7 ; 50 kgr. le 11 août ; 51 kgr. 200 le 16/8.

Amélioration de l'état général concomittante. Augmentation de poids de 1 kgr. 700 au cours du traitement.

Bordet-Wassermann successifs : le 23 juillet = H0 ; le 6 août = H0 ; le 18/8 = H8.

Le 10 septembre = H8.

La malade nous échappe par la suite et nous déclare le 10 septembre, qu'elle va se faire hospitaliser pour salpingite.

OBSERVATION III (dossier n° 4)

S. G. 32 ans, plombier. Malade externe.

Antécédents personnels : paludisme contracté au Maroc.

A l'heure actuelle (25 juin 1921) : Chancre de la face interne du prépuce ; ganglions inguinaux. Rien à la bouche ; petits ganglions cervicaux. Pas de céphalée. Grosse rate.

Mauvais état général : pâleur, amaigrissement.

Le début de la lésion remonte à trois semaines, après contact suspect suivi d'écorchure.

Tréponèmes extrêmement nombreux dans la lésion.

Urines : ni albumine, ni glucose, ni urobiline.

Bordet-Wassermann : du 26/6 = H7.

Poids : 69 kgr.

On institue de suite le traitement par doses répétées de 0 gr. 125 d'**amino-arséno-phénol (132)** tous les deux jours.

Le lendemain de la première injection : œdème localisé autour du chancre. L'infiltration est alors quadruple de ce qu'elle était la veille autour de l'ulcération. La lésion est d'ailleurs indolore.

Le 29/6 légère céphalée ; langue chargée. L'infiltration a diminué. Pas de tréponèmes dans le chancre. Le 1/7 grosse amélioration locale. Le chancre régresse, le 4/7 l'amélioration continue. Le soir accès de paludisme.

Le 6/7 le chancre est épidermisé ; le 8 les ganglions ont très nettement diminué.

Le 11 le chancre est guéri et totalement cicatrisé.

On continue le traitement jusqu'au 24 juillet. Le malade a reçu en tout 1 gr. 72 d'Amino Arséno Phénol en un mois. Avant la fin du traitement, tous les ganglions ont disparu.

Incidents au cours du traitement : Néant. Urines normales. Le malade nous quitte pour aller à la campagne ; excellent état général.

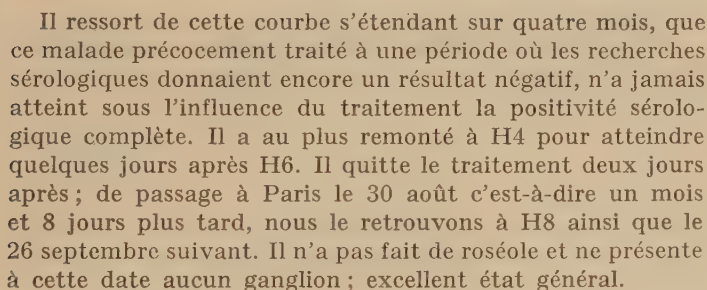
Au point de vue hématologique, le sang du malade comptait lorsque nous l'avons vu pour la première fois, 3 millions 600.000 globules rouges et 6.500 globules blancs ; le 1^{er} juillet après trois piqûres : 4.464.000 globules rouges et 8.525 globules blancs. Ce point particulier nous montre l'action eutrophique de l'arsenic dans l'anémie paludéenne de ce malade.

Pendant son séjour à la campagne, du 24 juillet au 26 août, il absorbe 50 pilules de Dupuytren. Le malade bénéficie d'une augmentation de poids de 3 kilos.

Le 30 août : urée dans le sang = 0 gr. 30. Poids : 72 kilos.

Bordet-Wassermann successifs : le 25/6 = H7 ; le 4/7 = H8 ; le 11/7 = H4 ; le 22/7 = H6 ; le 30/8 = H8 ; le 29/9 = H8

A partir de cette date le malade nous échappe.



Mme S. G..... 27 ans, femme du précédent.

Antécédents personnels : A été traitée pour salpingite. A eu des rapports avec son mari quelques jours après la contamination de ce dernier. Visitée le 1^{er} juillet, elle ne présente aucun élément suspect si ce n'est une petite fissure anale ulcérée. Après prélèvement on ne trouve pas de trépo-

nèmes à l'examen ultra-microscopique. Très légère adéno-pathie inguinale. Etat général médiocre ; amaigrissement. Urines normales. Bordet-Wassermann = H8. Mise au traitement à titre préventif.

Traitement : injections intra-musculaires de (132), répétées tous les deux jours à la dose de 0 gr. 12, (en tout 7 injections).

Du 15 juillet au 30 août la malade prend 50 pilules de Dupuytren. Visitée à nouveau le 30 août et le 28 septembre, la malade n'a eu ni chancre, ni roséole, ni plaques suspectes. Son état général est très satisfaisant. Elle a reçu en tout 0 gr. 87 d'Amino Arséno Phénol.

OBSERVATION IV (dossier 6)

Dimitri K. 22 ans, étudiant en droit.

Antécédents personnels : blennorrhagie il y a 5 mois. Lésions actuelles. Le malade est vu pour la première fois le 25 juin. Il présente depuis douze jours des érosions multiples infiltrées du sillon balano-préputial. Pas de ganglion ; 15 jours auparavant, contact suspect. Pas de roséole ; tréponèmes très nombreux et spirilles banaux. Bordet-Wassermann le 26/6 = H7. Urines normales.

Progression du traitement par injections intra-musculaires d'**amino-arséno-phénol (132)**, (18 injections à 0 gr. 12 du 25 juin au 3 août).

Disparition du tréponème: Le lendemain de la première injection on ne trouve pas de tréponèmes. Le surlendemain tréponèmes très peu nombreux. Le quatrième jour les tréponèmes ont disparu.

Cicatrisation des lésions. Le 29/6 après trois piqures, amélioration très nette. Le 1^{er}/7 entière épidermisation de toutes les lésions, le 4/7 la cicatrisation est totale ; il ne reste que le vestige rosé et infiltré des lésions. Le 6/7 leur coloration est à peine plus marquée que celle de la muqueuse voisine.

Médication effectuée : 2 gr. 40 d'amino-arséno-phénol en 40 jours. Rien dans les urines au cours du traitement ; pas d'incidents.

Bordet-Wassermann successifs : le 26/6 = H7. Le 4/7 = H2 ; le 10/7 = H0 ; le 20/7 = H8 ; le 3/8 = H7.

Graphique des Variations du Bordet-Wassermann.

Observ. N° IV

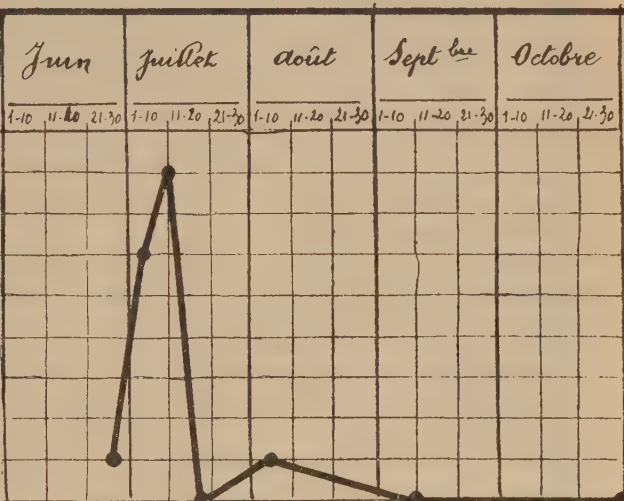
Dossier n° 6

$+H=0$

Échelle Hémolytique
(translucide - jaunes)

$-H=8$

Traitement: ---



2140 d'acétate d'arsène Phénol.
(132)

Nous revoyons le malade le 10 septembre. Wassermann = H8 et le 28 octobre, nous trouvons encore H8.

La négativation sérologique totale a été obtenue en 25 jours et se maintient telle pendant les trois mois consécutifs. Le malade nous échappe fin octobre par suite de son départ pour Bruxelles.

OBSERVATION V

(dossier 14)

Del. garçon boucher, 17 ans.

Antécédents personnels : rougeole dans l'enfance ; scarlatine à 8 ans ; abcès sous-maxillaire en novembre 1920.

Lésions actuelles. 17 juillet 1921. Les derniers rapports remonteraient à trois mois ?. Il y a 15 jours, petite crevasse à la lèvre supérieure avec croûte. La croûte arrachée, la lésion évolue. A l'heure actuelle, chancre induré typique et énorme de la région médiane de la lèvre supérieure ; adéno-pathie sous-maxillaire gauche considérable. Pas de roséole.

Tréponèmes : rares dans la sérosité après grattage ; traces d'albumine dans les urines.

Bordet-Wassermann = H0 à la date du 17 juillet, quand nous voyons le malade pour la première fois.

Traitement : 26 injections intra-musculaires à 0 gr. 12 d'amino-arséno-phénol (132), du 17 juillet au 13 septembre.

Le 19/7 après une première injection le tréponème disparaît de la lésion ; une nouvelle recherche le 21 est encore négative. A cette date, le chancre commence à se cicatriser ; l'adénopathie est considérablement diminuée.

Le 23/7 l'amélioration du chancre continue et l'adénopathie diminue encore ; le 26/7 le chancre est complètement sec. Le 28, l'adénopathie ne se voit plus ; le 30 le chancre est complètement cicatrisé.

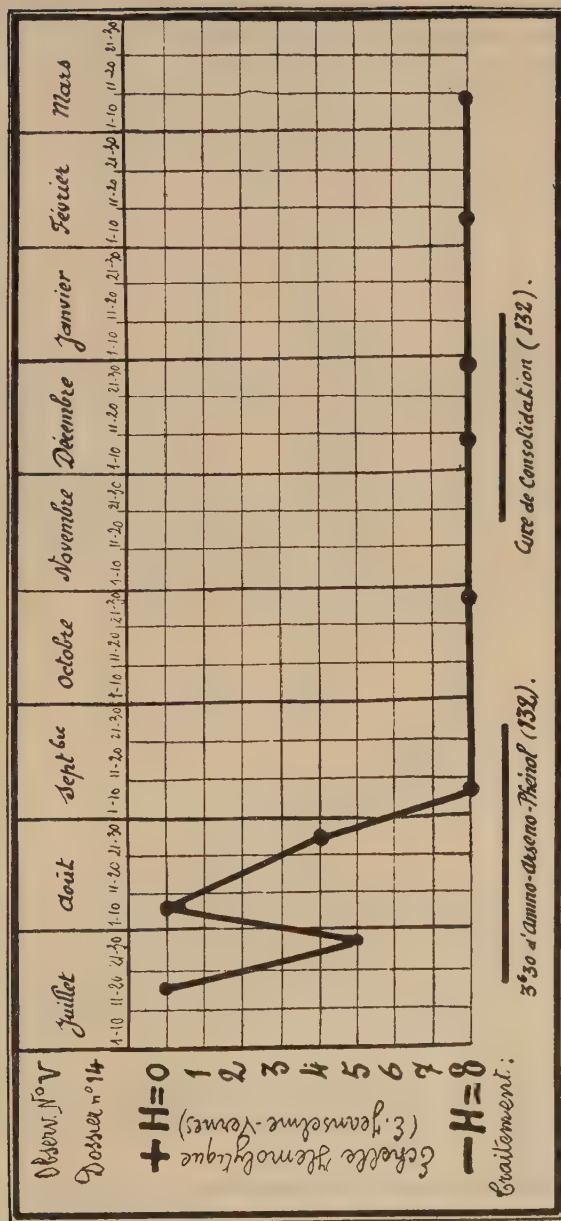
Urines : le 2/7 et le 18/8, on ne trouve ni albumine, ni glucose, ni urobiline ; bien que le premier examen ait montré à l'arrivée du malade des traces d'albumine sans doute imputables à la scarlatine de son enfance.

Augmentations de poids successives. Le 30 juillet, 64 k. 500, le 20 août, 66 kgr. ; le 20 septembre, 68 kgr. ; le malade a donc gagné, 3 kgr. 500.

Bordet-Wassermann successifs : le 17/7 = H0 ; le 28/7 = H5 ; le 7/8 = H0 ; le 25/8 = H4 ; le 8/10 = H8 ; le 28/10 = H8 ; le 9 et le 27 décembre = H8 ; le 6 février et le 7 mars 1922, toujours négatif total H8 ; le 13 septembre, le malade disparaît ayant fini son premier traitement.

(Voir courbe du Bordet-Wassermann page suivante).

Graphique des Variations du Dordet-Wassermann



La dose totale injectée à ce malade a été de 3 gr. 30 d'amino-arséno-phénol en 58 jours. La négativation sérologique rapidement obtenue, suivie pendant 9 mois, est depuis 7 mois négative ; fin novembre le malade fait une nouvelle cure intra-musculaire avec le même médicament, à la consultation du Dr Sézary, (Hôpital de la Charité). Il n'a jamais fait de roséole.

Incidents en cours de traitement : Néant.

OBSERVATION IX

(dossier 7)

S. Al... 30 ans, maître d'hôtel.

Antécédents personnels : Il y a un mois et demi, le malade a constaté 3 érosions sur la verge. Il a reçu il y a 25 jours à Milan une injection intraveineuse. Pas d'autre traitement. Lésions actuelles : le 2 juillet, on constate de multiples ulcérations sur le sillon du gland dont la plupart reposent sur une base indurée. Adénopathie inguinale gauche. Pas de roséole, pas de céphalée. Aucun accident dans la gorge.

Nombreux tréponèmes dans la lésion.

Bordet-Wessarmann le 6 juillet = H0.

Traitement : 27 injections intra-musculaires d'**amino-arséno-phénol (132)** à 0 gr. 12 du 2 juillet au 1^{er} septembre.

Le 4/7, 2 jours après le début du traitement amélioration locale et diminution des ganglions. Pas de tréponèmes à l'examen ultra-microscopique dont la recherche est renouvelée le 6 et le 8 juillet.

Le 6/7, les ganglions diminuent encore. Les ulcérations sont cicatrisées et épidermisées.

Le 8/7, la cicatrisation est totale. Le 11/7, seul subsiste un petit ganglion dans l'aîne gauche.

L'examen des urines montre quelques traces d'albumine (15, 24, 26 juillet). Le malade a été traité pour albuminurie en décembre 1918 à Turin. Mais l'examen effectué à partir du 2 août demeure normal.

Taux de l'urée dans l'urine : 22 gr. 72, le 31 octobre, urée dans le sang à la même date, 0 gr. 42, et le 23/10, 0 gr. 37.

Bordet-Wassermann successifs : le 6 et le 11 juillet = H0 ; le 20 juillet = H8 ; le 28/7 = H0 ; le 22/8 = H5 ; enfin le 11/9, le 9/10, le 3/11 et le 20/12 = H8 ; le 10/1/1922 = H8.

Le malade bien qu'albuminurique, a reçu 3 gr. 37 d'**amino-arséno-phénol** en deux mois sans incidents. A augmenté de 1 kgr. 400 pendant la durée du traitement. Refait une deuxième cure de consolidation avec l'**amino-arséno-phénol** (15 piqûres du 31/10 au 21/12).

Le Bordet-Wassermann reste toujours négatif total, (derniers Bordet-Wassermann le 10 janvier 1922, le 7 et 28 février = H8).

OBSERVATION XV

(dossier 71)

J. 23 ans.

Le 4 novembre, ce malade nous est envoyé pour recherche du tréponème. Il est porteur d'un chancre induré typique de la face interne du prépuce, remontant à 8 jours. Adénopathie inguinale gauche. Le contact suspect remonte à un mois ; pas de roséole, ni plaques muqueuses. Les tréponèmes sont nombreux dans la sérosité extraite du chancre ; le lendemain il est mis au traitement.

Traitement : du 5 novembre au 19 décembre, 20 injections intra-musculaires d'**amino-arséno-phénol** à 0 gr. 125, soit au total 2 gr. 50 en 50 jours.

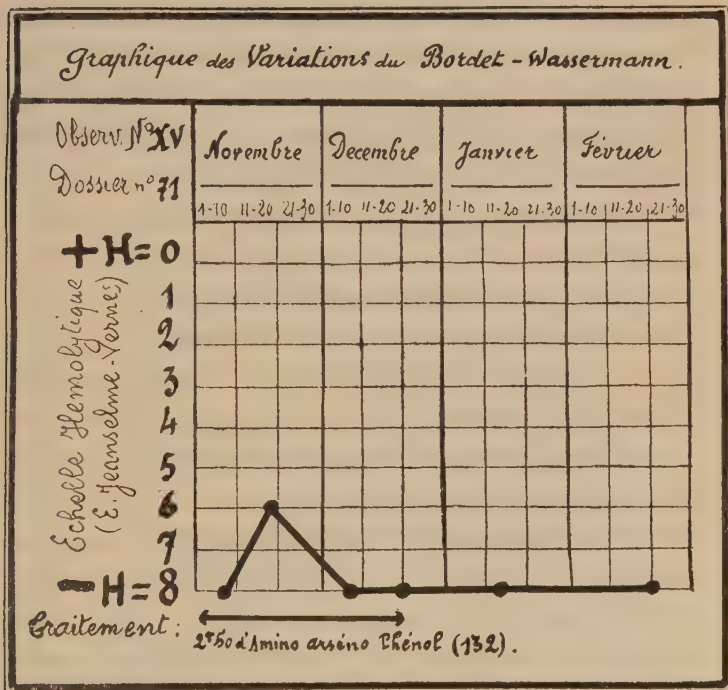
Le 7 novembre, grosse amélioration locale ; le chancre se cicatrise à la périphérie ; adénopathie diminuée et indolore.

Le 10 novembre, le chancre s'épidermise ; il ne reste qu'un petit point médiant blanchâtre.

Le 12, le chancre est presque totalement cicatrisé, les ganglions sont très diminués.

Le 14, le chancre est cicatrisé et épidermisé.

Bordet-Wassermann successifs : le 7/11 = H8 ; le 18/11 = H6 ; le 9/12 et le 20/12 = H8 ; le 13/1/1922 = H8 ; et le 20 février toujours négatif = H8.



Augmentation constante de poids de 79 kgr. 750 au début du traitement le malade passe à 83 kgr. le 25/11. Urines normales. Aucun incident en cours de traitement.

NOTA. — 4 Bordet-Wassermann pratiqués en un mois et 16 jours sont négatifs, seul le deuxième H6 a faibli un peu. Dans ce cas d'accident primaire très récent, la négativité sérologique du début s'est maintenue sous l'influence du traitement.

Ce malade revu au début de janvier et en février, n'a ni roséole, ni ganglions, Bordet-Wassermann toujours négatif = H8 le 20 février, continue à se faire traiter à la consultation du Dr Sezary (Hôpital de la Charité).

Discussion des faits cliniques.

Syphilis primaire

traitées à l'Amino-Arséno-Phénol (132)

Pour résumer d'une façon schématique les résultats cliniques concernant les malades traités à la période primaire de la syphilis avec l'**amino-arséno-phénol** en injections intra-musculaires, nous avons groupé les principaux renseignements utiles en un tableau synoptique dans lequel nous indiquons :

1° L'état sérologique du malade avant le traitement ;

2° La disparition du tréponème de la lésion et sous l'influence de quelle dose de médicament ;

3° Le nombre de jours nécessaires pour arriver à la cicatrisation totale ;

4° La dose globale de médicament injecté à chaque malade en un temps donné ;

5° L'augmentation de poids sous l'influence du traitement ;

6° Les résultats sérologiques acquis.

De l'examen du tableau ci-après il ressort que le tréponème disparaît des lésions après une ou deux injections à 0 gr. 12 d'**amino-arséno-phénol**. La cicatrisation de la lésion primaire demande dans la généralité des cas de 6 à 9 jours (soit 3 à 4 injections à 0 gr. 125, celles-ci étant répétées tous les deux jours) ; dans un cas il a fallu 17 jours ; il convient de spécifier à ce sujet (observation I) qu'il s'agissait d'un énorme chancre du pubis, dont la cicatrisation complète devait forcément être plus longue.

La dose globale minima de médicament injecté a été de 1 gr. 72 en un mois, la maxima de 3 gr. 37 en deux mois. La moyenne se ramène à 2 gr. 33 injectés en 46 jours ce qui représente 18 ampoules d'**amino-arséno-phénol** à 0 gr. 125. Au cours du traitement tous les malades ont engraisé. L'augmentation de poids minima est 1 kg. 400, la maxima 5 kg. 500. La moyenne est un peu plus de 3 kilos.

En ce qui concerne la négativation sérologique contrôlée par le B. Wassermann, hémolyse mesurée à l'échelle (Jeanselme-Vernes), *elle a été obtenue chez tous les malades*. Ceux des observations nos 3, 4, 5, 9, 15, 18, 20, ont été suivis 3, 4, 7, 6, 4, 3 mois. Le 5, le 9 et le 15 ont fait une deuxième cure de consolidation. Nous signalerons que le malade n° 15 qui s'était présenté avec un chancre très récent et un Wassermann négatif, est resté dans la négativation sérologique plusieurs fois contrôlée sous l'influence du traitement; chez lui se sont trouvées réalisées les meilleures conditions d'*abortion de la maladie*. Dans un autre cas (observation 3) le B. Wassermann qui était H7 au départ a fléchi jusqu'à H4 pour revenir à H8. Dans l'observation 4 le B. Wassermann bien que négatif au départ est passé par le stade H0 pour revenir négatif peu après et s'y maintenir pendant les trois mois durant lesquels le malade a été suivi.

Aucun des malades étudiés dans ce chapitre *n'a fait jusqu'ici d'accidents secondaires*, ni roséole ni plaques muqueuses n'ont été observées. Il ressort de ce fait qu'on a réalisé avec les injections intra-musculaires d'**amino-arséno-phénol** l'abortion de la phase des manifestations généralisées de la syphilis.

Nous ne nous étendrons pas plus longuement sur cette constatation capitale, qui, jointe à la négativation sérologique, traduit l'action stérilisante énergique du médicament utilisé par nous d'une part, et son judicieux emploi par petites doses répétées en injection intra-musculaire. Ces dernières nous ont permis chez deux intolérants aux intra-veineuses, dont les observations détaillées se trouvent plus loin (observations 18 et 20) de poursuivre une médication intensive, suivie de rapides négativations sérologiques que nous observons négatives depuis 3 et 4 mois.

Ces résultats thérapeutiques s'expliquent à notre sens par ce fait que dans un temps donné moyen de 46 jours, nous avons pu injecter par la voie musculaire une moyenne de 2 gr. 33 d'un médicament qui, par rapport à la teneur en arsenic, correspond à 4 gr. 66 de novarsenobenzol. Avec les intra-veineuses en suivant la progression la plus couramment utilisée, cette dernière dose n'aurait pas été injectée en un temps aussi court ; de plus, la plus lente élimination du produit injecté par voie intra-musculaire justifie ce que Ch. Fleig, s'appuyant sur des données expérimentales écrivait en 1913 à propos du 606 : « *l'activité thérapeutique du produit injecté est en rapport direct avec la durée de séjour du produit dans l'organisme et en rapport inverse avec sa vitesse d'élimination.* »

Le mode d'emploi et le médicament ici étudiés permettent de réaliser ces desiderata, ce que corroborent les résultats cliniques précédemment décrits.

Tableau synoptique des syphilis primaires

Traitées à L'AMINO-ARSENO-PHENOL en injections
INTRAMUSCULAIRES

Observations	Wassermann au début du traitement	Disparition du trépomène des lésions en :	Cicatrisation totale des lésions en :	Dose totale injectée :	Résultat sérologique (Wassermann)	Augmenta- tion de poids
Obs. I Chancres du pubis	Positif H ⁰	2 jours avec 1 injection à 0,12	17 jours	2 gr. 50 en 64 jours	Négativation	5 kg. 500
Obs. II — Chancres de la grande lèvre	+ H ⁰	4 jours après 2 injections à 0,12	6 jours	2 gr. 30 en 35 jours	Négativation	1 kg. 700
Obs. III Chancres du prépuce	Négatif H ⁷	4 jours après 2 injections à 0,12	11 jours	1 gr. 72 en 1 mois	Négativation	3 kg.
Obs. IV — Erosions indu- rées du sillon balano- préputial	Négatif H ⁷	4 jours après 2 injections à 0,12	9 jours	2 gr. 40 en 40 jours	Négativation depuis 3 mois	?
Obs. V — Chancres de la lèvre supérieure	+ H ⁰	2 jours après 1 injection à 0,12	9 jours	3 gr. 30 en 58 jours	Négativation depuis 7 mois	3 kg. 500
Obs. IX — Chancres in- durés multiples	+ H ⁰	2 jours après 1 injection à 0,12	6 jours	3 gr. 37 en 2 mois	Négativation depuis 6 mois	1 kg. 400
Obs. XV Chancres du prépuce	Négatif H ⁸	?	9 jours	2 gr. 50 en 50 jours	Négativation depuis 4 mois	3 kg. 750
Obs. XVIII — (intolérant aux intraveineuses). Chancres du pubis		était déjà en voie de cicatrisation		2 gr. 13 en 37 jours	Négativation suivie 3 mois	?
Obs. XX — (intolérant aux intraveineuses). Chancres du gland	+ H ⁰	était cicatrisé		2 gr. 70 en 45 jours	Négativation suivie 5 mois	?
Moyennes :		1 à 2 injections soit 0 gr. 12 à 0 gr. 24	De 6 à 9 jours	2 gr. 33 en 46 jours	Négativation du Wasser- mann dans tous les cas	3 kg.

CHAPITRE VI

Application clinique de l'amino-arséno-phénol dans le traitement des syphilis secondaires et tertiaires.

Notre étude clinique des syphilis secondaires traitées à l'**amino-arséno-phénol** en injections intra-musculaires comporte onze cas. Quatre d'entre-eux sont étudiés dans la catégorie des intolérants aux médications intra-veineuses que nous retrouverons plus loin.

Notre étude de la syphilis tertiaire ne comporte que trois cas dont deux terminent ce chapitre, l'autre se trouvant catalogué dans celui des intolérants. Nous ajouterons qu'un des malades classé secondaire aurait pu l'être comme tertiaire par suite de la concomitance de goîmme, d'onxyis et de plaques muqueuses.

Nous signalerons que deux des malades étudiés dans ce chapitre (observations 13 et 14) suivis depuis plus d'un an ont été uniquement traités par voie sous-cutanée et intra-musculaire. L'absence de récives et la négativation sérologique acquise et maintenue depuis longtemps confirment les bons effets des petites doses répétées injectées par l'une ou l'autre de ces voies.

GROUPE DES SYPHILIS SECONDAIRES

OBSERVATION VI (dossier 8)

Henri Mo....., 23 ans, polisseur.

Antécédents personnels : paludisme. Le malade a constaté il y a un mois une ulcération siégeant sur le sillon balano-préputial.

Lésions actuelles : le malade se présente à l'hôpital le 2 juillet 1921 avec un énorme chancre reposant sur une grosse induration siégeant sur le sillon balano-préputial. Adénopathie inguinale concomittante. L'examen du thorax des épaules et des cuisses, montre une roséole efflorescente compliquée d'éléments papuleux rouge vif disséminés. Angine secondaire. Céphalée. Mauvais état général. Amaigrissement. Point douloureux splénique. Urines normales. Poids : 57 kgr. 500.

Recherche du tréponème : très nombreux dans le chancre.

Bordet-Wassermann le 2 juillet = H0.

Progression du traitement par injections intra-musculaires d'amino-arséno-phénol (132), 18 injections à 0 gr. 125 du 2 juillet au 8 août.

Le lendemain de la première injection on constate une hyper-coloration de la roséole, (R. de Herxheimer), qui pâlit le 4 au matin, le 6 juillet à la deuxième piqûre le chancre bourgeonne, le fond est très effacé, les bords sont épidermisés. L'adénopathie est en voie de régression. La roséole est presque effacée.

Le 7, le chancre est très diminué ; la roséole a complètement disparu laissant seulement quelques éléments papuleux.

Le 14, le chancre est totalement cicatrisé. Il subsiste à la place des éléments papuleux une pigmentation brune de l'épiderme.

Incidents au cours de la médication : le 7 juillet, la température monte à 40°, le malade se plaint d'un violent point de côté, à l'auscultation on constate de l'obscurité respiratoire sans râles ni matité. Le malade reçoit quand même l'injection de 0 gr. 125 de 132. Le 8 au matin la température atteint 38°6 pour descendre le soir à 37°5 et disparaître les jours suivants.

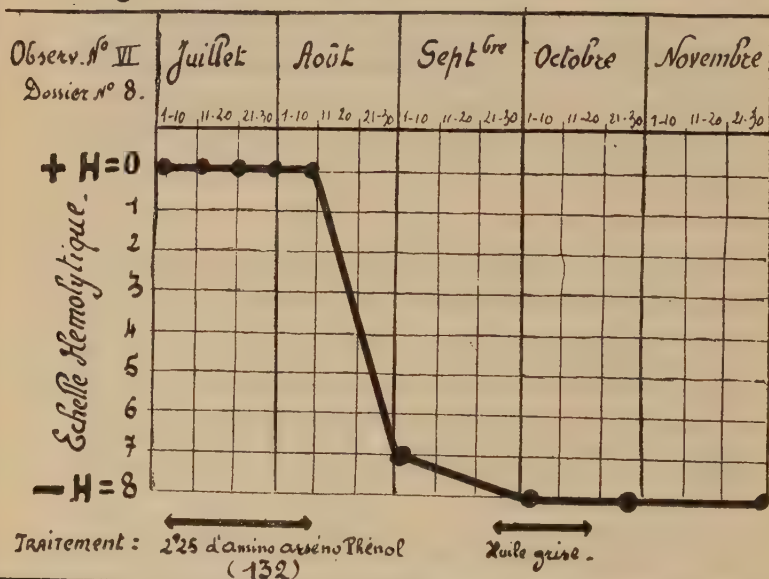
Au début du traitement le malade pesait 57 kgr. 300.

le 18 juillet 57 kgr. 800 et le 1^{er} août 58 kgr. 500 ; soit 1 kgr. 2 d'augmentation pendant la durée de la cure.

Les tréponèmes très nombreux le 2/7 dans le chancre étaient rares à l'examen ultra-microscopique du 4/7 et disparaissent complètement le 6 et le 8/7.

Bordet-Wassermann successifs : le 2/7 = H0 ; le 11/7 = H0 ; le 20/7 = H0 ; le 29/7 et le 8/8 = H0 ; le 3 septembre = H7 ; le 2 octobre, le 25 novembre et le 29 novembre, il mesure H8.

Graphique des Variations du Bordet-Wassermann ~



Urée dans le sang le 3/9 = 0 gr. 22 %

Le 2 juillet, avant traitement, formule sanguine : hématies = 4.588 mille ; globules blancs = 5.425.

En somme la négativation sérologique est obtenue après 19 injections de 0 gr. 12 d'arsino-arsénophénol représentant un total de 2 gr. 25 en 36 jours.

Le malade quitte l'hôpital le 8/9 présentant un très bon état général.

Fait une cure mercurielle du 25/9 au 16/10 (4 piqûres à 0 gr. 07 de Hg.). (Les 2 Bordet-Wassermann ultérieurs sont

négatifs : (25/10 = H8) et (29/11 = H8). Reprends une cure de consolidation par l'amino-arséno-phénol le 19/12, à la consultation du soir de la Charité (Service du Dr Sézary), son Wassermann est toujours négatif H8 (le 28 mars), soit depuis 7 mois.

OBSERVATION VII (dossier 10)

Roger P., 19 ans $\frac{1}{2}$, garçon de restaurant.

Antécédents personnels : le malade ne se souvient pas d'avoir eu ni chancre, ni roséole, mais déclare par la suite avoir eu une légère érosion siégeant sur le prépuce. Il a soigné son adénopathie inguinale à l'onguent mercuriel mais a dû cesser à cause de l'irritation des téguments.

Lésions actuelles : le 5 juillet 1921, on constate à son entrée à l'hôpital une plaque muqueuse à la commissure gauche de la lèvre inférieure, des lésions circinées squameuses multiples à la paume des mains ; poly-adénopathie inguinale gauche datant de mars ; ganglions cervicaux ; pas de céphalée ni de maux de gorge ; chute des cheveux ; urines normales ; poids, 58 kgr. 500.

Bordet-Wassermann le 5/7 = H0.

Traitement : Du 6 au 15 juillet, 5 injections à 0 gr. 125, et du 20 août au 27 septembre, 14 injections à 0 gr. 125 de (132).

Le malade s'absente pendant un mois et 5 jours du 15 juillet au 20 août ; pendant cette absence il prend 20 jours de suite une pilule de Dupuytren.

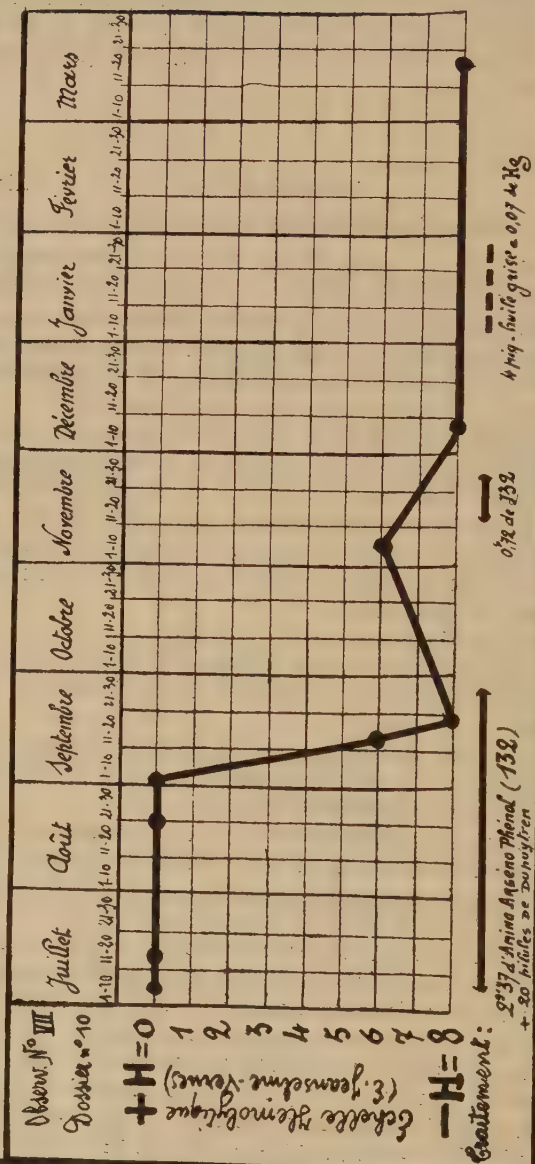
Deux jours après le début du traitement le 8/7, la plaque muqueuse siégeant à la lèvre disparaît et les syphilides de la paume des mains pâlisent.

Le 10/7, l'adénopathie inguinale gauche est très diminuée ; les syphilides palmaires régressent ; le 12/7, les ganglions cervicaux ont presque disparu, on constate une grosse amélioration des lésions palmaires ; le 15/7, les lésions des mains sont guéries ; le malade part à la mer.

Revu à son retour, après une absence de 35 jours, on ne constate le retour d'aucune lésion ni aucune adénopathie.

Bordet-Wassermann successifs : le 5/7 = H0 ; le 12/7 = H0 ; le 20/8 = H0 ; le 1^{er}/9 = H0 ; le 13/9 = H6 ; le 19/9 = H8 ; le 11/11 = H6 ; et le 6/12 = H8 ; toujours négatif H8, le 14 mars,

Graphique des Variations du Bordet-Wassermann.



Augmentation de poids (58 kgr. 500), poids à l'entrée de l'hôpital, le malade atteint après dix jours de traitement, 60 kgr. 200. Il maigrit pendant son séjour à la mer pour regagner 2 kgr. 600 le 26 août après avoir repris la médication.

Urée dans le sang : $1^{\text{er}}/9 = 0,13$; le $13/9 = 0,20$.

Le malade a reçu du 6 juillet au 27 septembre et après avoir interrompu son traitement pendant 35 jours la dose de 2 gr. 37 de préparation **132 (amino-arséno-phénol)**.

Ce malade refait une très courte série (6 piqûres de 132) du 11/11 au 22/11 ; revu le 6/12 avec Bordet-Wassermann négatif total ; commence une cure mercurielle de consolidation le 2 janvier 1922 (4 piqûres) à 0 gr. 07 de Hg., le 14 mars commence une cure de consolidation par le **132**. (*Service du Dr Sézary, à la consultation du soir de la Charité*).

OBSERVATION VIII (dossier 48)

Michel Fr., 21 ans, soldat russe.

Antécédents personnels : scarlatine dans l'enfance.

Lésions actuelles : le malade se présente à l'hôpital le 16 septembre 1921 avec un chancre typique de la lèvre inférieure (chancre induré diphtéroïde) ayant débuté il y a un mois, s'accompagnant d'œdème de la lèvre et d'une grosse adénopathie sous-maxillaire droite ; roséole papuleuse très disséminée et très floride. En outre des plaques muqueuses de la bouche on voit des syphilides papuleuses érosives au pourtour du gland avec des ganglions inguinaux à gauche ; céphalée ; les urines analysées à l'arrivée sont normales.

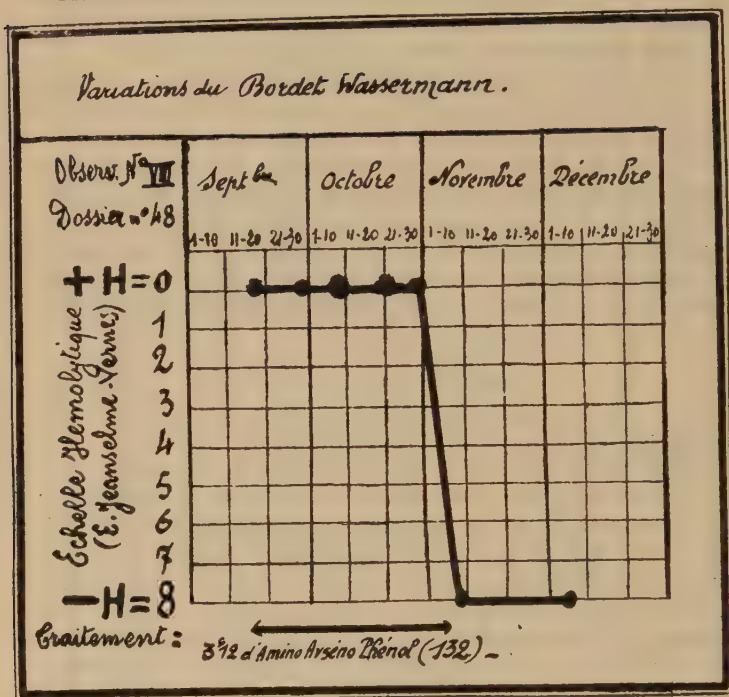
La recherche du tréponème est positive dans le chancre et les plaques.

Traitement : du 16 septembre au 5 novembre : 25 injections à 0 gr. 125 d'**amino-arséno-phénol (132)**.

Après la deuxième injection le 20/9 amélioration nette du chancre de la lèvre. La roséole qui était exacerbée (R. de Herxheimer) le 18 a pâli. Le 22, le chancre s'améliore, la roséole est en voie de régression. Les lésions du gland s'épidermisent. Le 24 septembre, le chancre est diminué de moitié : il n'y a plus d'œdème de la lèvre. Les ganglions sous-maxillaires sont gros seulement comme une noisette ; la roséole se devine encore.

Le 26, le chancre est comblé et s'épidermise. Le 30, il n'y a plus trace de chancre, ni de roséole. L'adénopathie persiste mais est très diminuée. Le 2 octobre, on ne reconnaît pas la trace du chancre. Le 4, il n'y a plus trace d'aucune lésion.

Bordet-Wassermann successifs : les 18 et 28 septembre, les 6, 20 et 28 octobre = H0 ; le 8 novembre et le 2 décembre = H8.



La cicatrisation de toutes les lésions et la négativation du Bordet-Wassermann ont été obtenues avec 3 gr. 12 d'ami-no-arséno-phénol en 42 jours.

Aucun incident au cours du traitement.

OBSERVATION XI : : (dossier 31)

Bou., 38 ans.

Antécédents personnels : a contracté un chancre de la verge il y a un an ; s'est traité par des pilules de Dupuytren, à raison de 2 par jour pendant 3 mois. N'aurait pas eu de roséole ? ; mais a consulté les ophtalmologistes pour une kérato-conjonctivite à évolution lente qui d'après les spécialistes ne serait pas d'origine syphilitique.

Lésions actuelles : le 22 août à l'examen on constate une plaque muqueuse de l'amygdale droite avec angine syphili-

tique très douloureuse à la déglutition ; en outre onyxis à plusieurs doigts.

Traitement : du 22 août au 12 octobre, 20 injections intramusculaires d'aminarséno-phénol (132) à 0 gr. 125.

Après la troisième piqûre le 29 août, la plaque muqueuse et l'angine sont complètement guéries ; le 18 septembre, l'onyxis est nettement amélioré ; le 6 octobre, les lésions onguéales s'améliorent encore : à la base les ongles repoussent normalement, seule l'extrémité en voie d'élimination est encore altérée ; le 29 octobre, l'onyxis est complètement guéri.

Incidents en cours de traitement : léger embarras gastrique avec diarrhée le 25 septembre ; on suspend le traitement pendant une semaine et tout rentre dans l'ordre ; on le reprend le 5/10.

Urines normales. Urée dans le sang : le 15/9 = 0 gr. 19 et le 3/10 = 0 gr. 24.

Bordet-Wassermann successifs : le 20 août = H0 ; le 31/8 = H2 ; le 16/9 = H5 ; le 3/10 = H8 ; le 16/11 = H0 et le 9/12 = H8.

Le poids augmente régulièrement pendant la médication, 66 kgr. le 28/8, 68 kgr. le 6/9 et 68 kgr. 700 le 6/12, au total, 2 kgr. 700.

Le malade reçoit en tout 2 gr. 50 d'aminarséno-phénol en 50 jours.

Le 14 novembre, il recommence une nouvelle série, mais disparaît après 4 piqûres, (cependant 15 jours après la dernière, on retrouve un Bordet-Wassermann négatif total ; le 16/12, il est mis au traitement mercuriel (sels insolubles), le 7 avril, son Bordet-Wassermann est toujours négatif : H8.

OBSERVATION XII (dossier 79)

(Observation de M. le Pr ag. Gougerot)

Eug. Chat..., 24 ans.

Antécédents personnels : contaminé le 27 août 1920 ; traité à Paris par le Dr X..., le malade reçoit deux séries de novarsénobenzol suivies d'un repos de trois semaines. A la fin de la deuxième semaine nouvelle apparition de papules cutanées suspectes sur les bras et de plaques muqueuses à la langue ; squames aux mains et aux pieds.

Le malade va consulter le Prof. agrégé X... qui conseille une nouvelle série de novarsénobenzol. A la neuvième injection tous les symptômes ont disparu, le traitement est complété par une série de benzoate de mercure et de suppositoires « arquéritol ». A cette date, le Bordet-Wasserman

est légèrement positif. Repos de 6 semaines. A la cinquième semaine nouvelles plaques muqueuses et laryngite. On fait de nouveau 7 injections intraveineuses de novar suivies d'un Bordet-Wassermann légèrement positif.

Malgré la médication précédente, les accidents persistent nombreux et graves : plaques hypertrophiques linguales, papules cutanées psoriasiformes généralisées.

Du 29 octobre au 28 décembre 1920, le malade reçoit en tout 7 gr. 26 de sulfarsenol par doses croissantes variant de 0 gr. 06 à 0 gr. 60.

Deuxième cure du 18 janvier au 18 mars 1921, le malade reçoit de nouveau 7 gr. 02 de sulfarsenol. Le Bordet-Wassermann du 8 avril donne H8. La réaction de Hecht = H8.

Au milieu de juin, récidence des plaques linguales : troisième cure de sulfar, le malade reçoit 4 gr. 50 du 12 juin au 12 août.

Le 18 septembre, on entreprend le traitement par les injections intra-musculaires de 132 à doses ordinaires de 0 gr. 12 et il reçoit 3 gr. d'aminarséno-phénol (132), du 18 septembre au 2 novembre 1921.

Les Bordet-Wassermann successifs indiquent : le 12 septembre = H6 et le 25 novembre = H8.

Les accidents ont disparu et le malade jusqu'alors résistant ou récidivant aux divers traitements, supporte sans incident, la nouvelle médication ; refait une nouvelle cure de 14 injections intra-musculaires de 132 du 26 novembre au 2 janvier 1922. Ni incidents, ni récidives.

OBSERVATION XIII (dossier 3).

Mlle G. R., âgée de 23 ans.

Depuis le 15 novembre 1920, la malade présente des plaques muqueuses vulvaires avec adénopathie ; à son arrivée à l'hôpital St-Louis, le 30/12/20, on constate à l'examen une roséole, des plaques muqueuses de la gorge, des syphilides kératopalmaires. Enfin très anémiée elle se plaint de céphalée persistante. L'analyse du sang indique 2.500.000 hématies et 7.600 leucocytes. La malade est traitée au début par des solutions glycosées de novarsenobenzol en injections sous-cutanées. Elle reçoit ainsi du 1^{er} janvier au 20 avril 5 gr. 55 de novar et 1 gr. 25 de natrium salvarsan, également sous-cutané. Une injection intra-veineuse, (la 7^e), d'une dose de 0 gr. 15 de natrium salvarsan, déclenche une crise nitroïde rapidement arrêtée ; de ce fait on revient au novar sous-cutané.

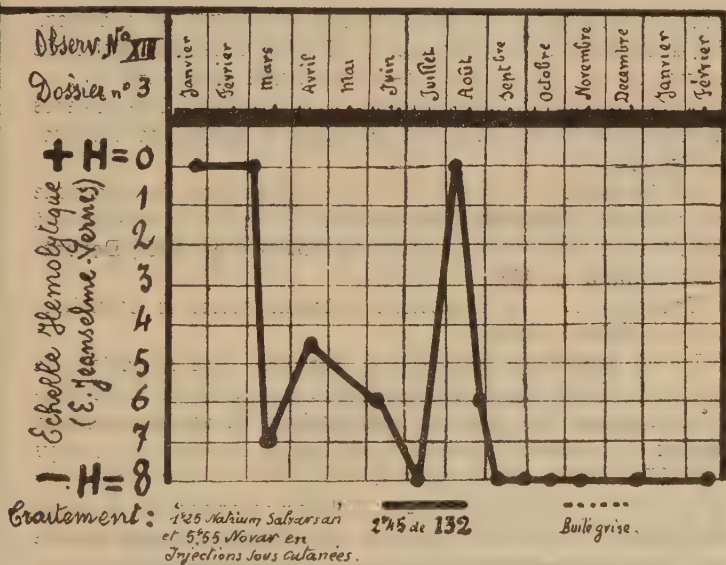
A la fin de la première semaine, les plaques muqueuses sont guéries; la roséole disparaît la deuxième semaine du traitement; enfin en un mois $\frac{1}{2}$, disparition des syphilides palmaires.

Les Bordet-Wassermann pratiqués pendant cette période indiquent le 26 janvier et le 1^{er} mars H0, le 15 mars H7 et le 5 avril H5 $\frac{1}{2}$.

Le 6 juin 1921, on commence le traitement par l'aminarséno-phénol: 1^{re} série d'injections intra-musculaires (12 injections du 6 juin au 1^{er} juillet); 2^e série, 18 injections à 0 gr. 125 de 132 du 22 juillet au 7 septembre.

La malade déclare préférer les injections intra-musculaires de préparation 132 aux injections sous-cutanées. Bordet-Wassermann successifs: le 6 juin = H6, le 1^{er} juillet = H8; le 1^{er} août = H0; le 23 août = H6; le 12 septembre et le 6 octobre = H8; le 8 novembre = H8; le 20 décembre = H8 et le 20 février H8.

Graphique des Variations du Bordet - Wassermann.



Au cours de la première série d'injections de 132, la malade reçoit un total de 1 gr. 07 de ce produit et pendant la deuxième série de 2 gr. 25, au total 3 gr. 32.

Aucun incident à signaler ; augmentation de poids constante : 50 kgr. le 27 juin, 52 kgr. le 10 août, 53 kgr. 600 le 18 septembre ; depuis 4 mois la négativation du Bordet-Wassermann est totale, une injection de réactivation en septembre reste sans résultat. Bordet-Wassermann consécutif = H8.

Cette malade n'a été traitée que par voie sous-cutanée ou intra-musculaire, et bien que son traitement n'ait été commencé qu'un mois et demi après l'apparition d'accidents secondaires multiples, la négativation sérologique se maintient après les cures d'amino-arséno-phénol, auxquelles ont succédé du 30/10 au 18/12, 6 piqûres mercurielles de consolidation.

OBSERVATION XIV (dossier 58)

Mme S., 23 ans.

Mariée en avril 1920. Antérieurement le mari a contracté la syphilis pendant la guerre. Le 25 juillet 1920, roséole discrète, adénopathie inguinale bilatérale sans autres lésions. Le Bordet-Wassermann à cette date donne H0. Du 27 juillet au 31 août 1920, 15 injections intra-musculaires de novarsénobenzol, à 0 gr. 15. La roséole disparaît après la 2^e injection, du 4 octobre au 6 novembre, 15 nouvelles injections de novar à 0 gr. 15 ; le Bordet-Wassermann donne H8.

Du 10 décembre au 30 janvier, 10 injections intra-fessières de benzoate de mercure à 0 gr. 02 et 5 injections d'énésol à 0 gr. 06.

Du 14 mars au 27 avril 1921, 15 injections de benzoate de mercure ; le Bordet-Wassermann donne H8 ; du 1^{er} juillet au 1^{er} août 1921, 15 injections de 132 à 0 gr. 125 ; Bordet-Wassermann = H8.

Traitement : 15 injections intra-musculaires d'**amino-arséno-phénol (132)**.

Le 22 septembre suivant on pratique une injection de 132 pour réactivation. Malgré cela le sang prélevé le 30 septembre donne H8. Pas de réactivation et aucun accident depuis (la roséole remonte à 14 mois). La malade a reçu 1 gr. 87 d'amino-arséno-phénol en 1 mois et antérieurement 4 gr. 50 de novarsénobenzol auxquels s'ajoutent 2 cures mercurielles par les sels solubles. Malade uniquement traitée par voie intra-musculaire, n'ayant fait depuis 20 mois **aucune récidive et dont le Wassermann est négatif depuis 16 mois, dernier B. W. 7 avril 1922), après 2^{me} cure de 132 terminée le 13 mars, 15 injections intra-musculaires à 0,12.**

OBSERVATION XXV (dossier 62)

Syphilis secundo-tertiaire grave, à évolution rapide

Bla. 61 ans.

Pas d'antécédents. Le 15 juillet 1921, le malade voit apparaître un chancre induré du sillon balano-préputial. Traité en ville de suite par 15 injections de benzotate de mercure du 15 juillet au 15 août. Pendant ce traitement le malade fait de la stomatite mercurielle. La roséole apparaît vers le 15 août. Le 26 août date à laquelle nous le voyons pour la première fois, le malade présente une roséole papuleuse floride avec des lésions tertiaires ulcéro-croûteuses des avant-bras de la dimension d'une pièce de 1 franc, des syphilides papulo-squameuses, circonées de la paume des mains, enfin des plaques muqueuses de l'amygdale droite et de la commissure des lèvres.

Très mauvais état général : insomnie, inappétence. Mis au traitement par l'amino-arséno-phénol : 22 injections à 0 gr. 125 (intra-musculaires) du 26 août au 31 octobre.

Après la troisième injection la stomatite est de suite améliorée ; le malade s'alimente. Le 3/9, la roséole et les plaques muqueuses ont disparu, les éléments papuleux sont totalement affaissés.

Le 14/9 les lésions ulcéro-croûteuses des avant-bras sont cicatrisées. A la fin du traitement, les syphilides circonées des mains ont disparu ; il ne reste que la pigmentation des lésions papuleuses. Urines normales. Bordet-Wassermann successifs : le 26 août = H0 et le 8 novembre = H4.

Aucun incident au cours de la médication. Le malade a reçu 2 gr. d'amino-arséno-phénol en 45 jours.

Syphilis tertiaire

OBSERVATION XVII (dossier 22)

Gaston Ant. 37 ans, garçon de café.

Antécédents personnels : syphilis ancienne passée inaperçue et non traitée.

Lésions actuelles : Le malade consulte le 23 juillet 1921, pour une gomme du fourreau de la verge datant de 4 mois. Il présente de la leucoplasie au niveau des commissures des

lèvres et deux syphilides tuberculo-croûteuses, circonscrites polycycliques de la lèvre supérieure et des bords du nez de la dimension d'une pièce de 1 franc.

Bordet-Wassermann le 25 juillet = H0. On commence immédiatement le traitement à l'**amino-arséno-phénol** intramusculaire : (28 injections à 0 gr. 125 du 23 juillet au 30 septembre).

Le 27 juillet la gomme cicatrise de même que les syphilides de la lèvre supérieure. Le 30/7, il ne reste plus de croûtes mais une surface rouge, non ulcérée très affaissée. Le 16/9, simple pigmentation rosée, la lésion de la verge a disparu complètement. Le 14 septembre, il subsiste à la place des syphilides une pigmentation peu marquée. Le poids du malade a augmenté de 2 kilos pendant la durée de la médication, les urines analysées à diverses périodes sont normales. Urée dans le sang, le 7 juillet = 0 gr. 24.

Bordet-Wassermann successifs : le 25/7, les 28/8, 18/8, 25/8, 1^{er}/9, 16/9 = H0, le 29/9 = H6, le 6/10, le 16/10, le 8/11 = H0, le 18/11 = H8 et le 23/12 = H0.

Le malade a reçu 3 gr. 60 d'amino-arséno-phénol en 2 mois, il a engraisé de 2 kilos. Une nouvelle cure semblable est en cours depuis le 8 novembre. Dans ce cas de syphilis tertiaire, non antérieurement traitée, la négativation du Bordet-Wassermann n'a jusqu'ici été que passagère.

A ces deux cas de syphilis tertiaire s'en ajoute un autre (observation 24) que l'on retrouvera au chapitre des intolérants aux arsénotherapies par voie intraveineuse.

Comme au chapitre des syphilis primaires, nous avons condensé les principales données concernant les malades étudiés aux périodes secondaire et tertiaire de la syphilis en deux tableaux synoptiques, qui résument les points essentiels de nos constatations cliniques et sérologiques.

Tableau synoptique des syphilis secondaires
Traitées AVEC L'AMINO-ARSENO-PHÉNOL (Préparation 132)
EN INJECTIONS INTRAMUSCULAIRES

Observations	Wassermann au début du traitement	Cicatrisation totale des lésions en :	Dose totale injectée :	Résultat sérologique (Wassermann)	Augmen- tation de poids
Obs. VI. Chancres et roséole papuleuse floride.	H ⁰	12 jours	2 gr. 25 en 36 jours	Négativation suivie 7 mois.	1 kil. 200
Obs. VII. Plaques muqueu- ses. Syphilides squameu- ses des paumes.	H ⁰	9 jours	2 gr. 37 en 35 jours	Négativation suivie 7 mois	2 kil. 600
Obs. VIII. Chancres lèvre inf. Roséole papuleuse. Pla- ques muqueuses buccales.	H ⁰	11 jours	3 gr. 12 en 42 jours	Négativation suivie 2 mois	?
Obs. X. Plaques muqueu- ses. Angine. Onyxis.	H ⁰ (20 août)	7 jours Onyxis en 2 mois	2 gr. 50 en 50 jours	Négatif le 3 oct., puis — le 16 nov. et — à nouveau le 9 déc. et le 7 avr.	2 kil. 700
Obs. XII. Plaques mu- queuses.	Positif	?	2 gr. en 44 jours	Le Wassermann passe de H ⁶ à H ⁸	
Obs. XIII. Pas d'accidents. 2 cures de consolidation.	H ⁶		3 gr. 52 en 2 séries, 70 jours	Négativation suivie 8 mois	3 kil. 600
Obs. XIV. Pas d'accidents.	H ⁸		1 gr. 87 en 30 jours	Négativation suivie 15 mois, malade uniquement traitée par voie intra-mus- culaire.	
Obs. XIX	H ⁰		2 gr. 10 en 60 jours	Négativation H ⁸	4 kil.
Obs. XXI	H ⁰		1 gr. 87 en 33 jours	Négativation H ⁸	1 kil.
Obs. XXIII.	H ⁸		1 gr. 25 en 27 jours	Négativation suivie 5 mois	?
Moyenne :			2 gr. 36 en 42 jours	Négativation dans tous les cas	2 kil. 500

**Discussion des faits cliniques
concernant les syphilis secondaires traitées à
l'amino-arséno-Phénol (132).**

De notre étude clinique de la syphilis secondaire traitée avec des *injections intra-musculaires d'amino-arséno-phénol* il ressort que : la dose moyenne de 2 gr. 36 (base active du contenu de 19 ampoules) injectée en 42 jours a, en plus de la cicatrisation rapide des lésions (minimum 7 jours, maximum 14 jours) amené la négativation sérologique. Comme on le voit nous sommes très près des doses utilisées dans la syphilis primaire. En examinant les observations ayant trait à des syphilis secondaires en pleine activité (observations 6, 7, 8, 10, 12) nous voyons que la dose de médicament utile est de 2 gr. 60 en 41 jours.

De l'ensemble des malades ici étudiés, 3 avaient déjà un B. Wassermann négatif, et pour eux le traitement n'était en somme qu'une cure de consolidation et les 7 autres positifs au début du traitement, sont *devenus négatifs*. Quatre malades ont été suivis au point de vue sérologique pendant 2 mois (observ. 8), 7 mois (observ. 6), 7 mois (observ. 7), 8 mois (observ. 13).

La malade de l'observation 13, antérieurement traitée par voie sous-cutanée aux arsenobenzènes, a vu son B. Wassermann stabilisé depuis 6 mois dans la négativation, par l'**amino-arséno-phénol**. La malade de l'observation 14 uniquement traitée par la voie intra-musculaire (au début solution glycosée de novarsénobenzol) avec traitements mercuriels intermittents

et enfin à l'amino-arséno-phénol est négative depuis 16 mois.

Les résultats sérologiques acquis même dans des cas de syphilis ancienne non antérieurement traitées (observ. 7) nous montrent les bons effets du médicament et de son mode d'introduction dans l'organisme. Pour nombre d'observations (nos 10, 19 et 21) la négativation sérologique acquise est de date trop récente pour que nous puissions préjuger de sa tenue ultérieure. Des variations de poids suivies sur 6 de nos malades, il ressort qu'ils ont bénéficié au cours du traitement d'une augmentation de poids égale en moyenne à 2 kg. 500.

En résumé, les faits cliniques ici observés nous montrent qu'il est possible d'instituer avec l'**amino-arséno-phénol** et la *voie musculaire* une médication très intensive dans la syphilis secondaire. Dans l'observation n° 12 le malade a reçu 3 gr. en 44 jours, ce qui, par rapport à la teneur en arsenic, représenterait 6 gr. de novarsenobenzol, dose qui n'aurait pas été faite dans le même temps par la voie veineuse. Et si nous ajoutons que par cette voie les accidents secondaires de ce sujet, résistaient ou récidivaient, nous devons en conclure que l'arsénothérapie, par voie intra-musculaire, a exercé chez lui, sans doute en fonction de la dose élevée injectée en peu de temps d'une part, et du mode de pénétration du médicament dans l'organisme d'autre part, une action thérapeutique beaucoup plus énergique ; pour terminer, nous ajouterons qu'aucun des malades étudiés dans ce chapitre, n'a jusqu'ici fait de récidives.

Résumé sur les syphilis tertiaires traitées à l'amino-arséno-phénol

Cette étude clinique de beaucoup plus réduite que les précédentes ne comporte que trois cas. Dans l'un (observ. 25) il s'agissait de syphilis grave d'emblée chez un homme de 61 ans cachectisé par la médication antérieurement subie (stomatite mercurielle) avec concomitance de lésions tertiaires ulcéro-croûteuses, de plaques muqueuses et de roséole. Ces accidents ont rapidement cédé mais l'action sérologique après cette première cure est restée très faible (H4); le traitement arsenical a été parfaitement toléré. Dans les deux autres cas, les gommes ont été cicatrisées en 9 et 13 jours, la dose moyenne utilisée dans ces trois cas se ramène à 2 gr. 53 en 46 jours. L'un des malades (observ. 24) intolérant aux intra-veineuses (crises nitritoïdes) a parfaitement toléré cette nouvelle médication intra-musculaire.

Le malade qui fait l'objet de l'observation 17 a supporté sans incidents la dose élevée de 3 gr. 60 en deux mois; la négativation sérologique a été acquise mais ne s'est pas maintenue; il n'y a là rien qui puisse nous surprendre, étant donné qu'il s'agissait d'une syphilis ancienne ignorée et traitée pour la première fois.

**Tableau synoptique des syphilis Tertiaires traitées
à l'Amino-Arséno-Phénol en injections intramusculaires**

OBSERVATIONS	Wasserman au début du traitement	Cicatrisation totale des lésions en :	Dose de médicament utilisés :	Résultats Sérologiques
Obs. XXV Syphilis grave. Secondo-tertiaire	?	plaques muqueuses et Roséole en 10 jours. Gommès 19 jours.	2 gr. en 45 jours	H ⁴
Obs. XVII	H ⁰	9 jours	3 gr. 60 en 2 mois	H ⁶ puis H ⁸ mais ne s'y es- pas maintenu et revient à H ⁰
Obs. XXIV	H ⁸	13 jours	2 gr. en 35 jours	H ⁸

CHAPITRE VII

Emploi clinique des injections intra-musculaires d'amino-arséno-phénol (132) chez les intolé- rants systématiques aux arsénothérapies intraveineuses.

Notre étude des malades classés dans le groupe des intolérants comporte huit cas concernant des sujets ayant réagi à l'arsénothérapie par voie intra-veineuse, l'intolérance s'étant traduite soit par des crises nitritoides répétées, soit par des réactions fébriles avec ou sans érythème secondaire. Dans deux cas, nous avons annexé au texte des courbes de température qui montreront par comparaison comment les sujets ayant fait de fortes réactions thermiques suivies d'accidents graves après des injections intra-veineuses, ont toléré sans réaction la médication intra-musculaire par l'**amino-arséno-phénol** jusqu'à la *négativation sérologique qui se maintient*.

Dans ce chapitre seront étudiés les cas de 4 malades *coutumiers de la crise nitritoïde* même après injections de petites doses d'arsénobenzène par la voie intra-veineuse et qui ont supporté sans incident la médication intra-musculaire.

Ce chapitre se termine par l'étude d'un traitement prophylactique chez une malade atteinte de lésions cardiaques contre-indiquant la voie intra-veineuse et qui a parfaitement toléré les injections intra-musculaires.

OBSERVATION XIX

(dossier 41)

Observ. du Dr POMARET

Jeanne Hus..... âgée de 23 ans.

Antécédents personnels : roséole discrète en décembre 1919.
A cette époque le Bordet-Wassermann indique H0.

Visitée le 4 décembre 1920, on constate des plaques muqueuses des petites lèvres et de la grande lèvre gauche ; pas d'adénopathie. Métrite. Reçoit 2 séries de novarseno, de décembre 1919 à mai 1920 (3 gr. 05 et 3 gr. 60). Les injections sont très mal tolérées. Au cours de la dernière série après avoir atteint 0 gr. 60 on doit revenir à des doses plus faibles 0 gr. 30 et 0 gr. 15. A cette époque (mai 1920), la malade se plaint de douleurs rhumatoïdes ; les réflexes rotuliens et achilléens sont très diminués.

La malade recommence en ville une série intra-veineuse 0 gr. 15, 0 gr. 30 et 0 gr. 45. Les crises nitroïdes obligent à cesser ; le traitement est alors continué au cyanure de mercure.

Le 4 et le 21 décembre 1920, le 7 et le 15 janvier 1921, on revient aux intra-veineuses de novar sans dépasser 0 gr. 15 malgré cette faible dose on doit interrompre.

La malade est alors mise à l'huile grise (6 piqûres à partir de mars). Le 10 août, on revient au novar intra-veineux ; une *crise nitritoïde* très forte à la dernière injection de 0 gr. 45 impose la cessation des intra-veineuses et le 2 septembre, la malade nous est confiée par le Dr Georges Lévy, du dispensaire de la Polyclinique.

A cette époque elle ne présente aucune lésion spécifique. Le dernier Bordet-Wassermann du 3 août est positif.

La malade est soumise au traitement intra-musculaire d'**amino-arséno-phénol (132)**, (18 injections à 0 gr. 12 du 2 septembre au 31 octobre).

Aucun incident au cours du traitement, ni malaises, ni crises nitritoïdes. Les douleurs rhumatoïdes ont cessé. Les urines sont restées normales. Le poids de la malade passe de 61 kilos à 65.

Bordet-Wassermann successifs : le 1^{er}/12/19, le 4/12/20, le 3/8/21, 20/9/21 = H0, le 14/10/21 = H8.

Chez cette malade, grande intolérante aux injections intra-veineuses, même de doses faibles, les injections intra-musculaires d'amino-arséno-phénol ont été parfaitement tolérées ; elle a reçu au total 2 gr. 20. Le Wassermann jusque là positif, de décembre 1919 à août 1921, a été négativé.

OBSERVATION XXI. (dossier 45)

Mme Gué..... 23 ans.

Antécédents personnels : La malade a contracté en juillet 1917, un chancre induré de la marge de l'anüs. Le 14 août apparaissent des plaques muqueuses vulvaires. On institue un traitement intra-veineux au novarsenobenzol d'abord bien supporté. Au cours d'une deuxième série d'intra-veineuses en juillet 1918 une injection de 0 gr. 30 de novar déclanche une crise nitritoïde très violente; depuis lors (1918 à 1921), la malade est traitée au cyanure de mercure et à l'énésol.

La malade est revue très déprimée le 18 août 1921. L'état général est mauvais, le Bordet-Wassermann indique H2. On institue un traitement au Sulfarsenol; la troisième piqûre (0 gr. 18) provoque une *crise nitridoïde* avec forte température (39°6), vomissements et diarrhée (29 août 1921).

On met la malade au traitement intra-musculaire par l'**amino-arséno-phénol** (132) : elle reçoit au total 2 gr. 32 en 45 jours en 19 injections pratiquées du 9 septembre au 29 octobre.

La malade supporte parfaitement la nouvelle médication, son état général s'améliore rapidement et pendant sa cure, son poids augmente de 1 kgr. 500.

Bordet-Wassermann successifs : août 1917 et juin 1918 = H0, 18 août 1921 = H2, 20 septembre 1921 = H0, 1^{er}/10 = H6 et le 14/10 = H8.

OBSERVATION XXII (dossier 30)

Mme The..... 33 ans, ménagère.

Lésions actuelles : La malade entre à l'hôpital le 23 juillet 1921, (salle Henri IV, n° 31), pour une roséole papuleuse à éléments pâles disséminés sur tout le corps. Eruptions eczématiformes sur le menton et le pourtour du nez. Adénopathie inguinale et sous-occipitale; ganglions épitrochléens. Plaques muqueuses, au-dessus de l'amygdale droite et à la vulve.

Bordet-Wassermann = H0.

Après une première injection de cyanure de mercure, la malade commence le 26/7 une série d'injections intra-veineuses de Sanar. La première injection de 0 gr. 15 détermine immédiatement une *crise nitritoïde* de forme légère, la température atteint 38°3. Le 1^{er}/8, une deuxième injection

de 0 gr. 30 de Sanar est suivie peu après de syncopé, de céphalée et de température malgré l'administration d'adrénaline. La troisième injection de même quantité est bien tolérée.

Le 15/8, la dose de médicament portée à 0 gr. 45 provoque une nouvelle *crise nitritoïde plus grave* que la précédente, qui oblige à recourir à une autre forme de traitement. On commence le 21/8 une série d'injections intra-musculaires de préparation 132, (**amino-arséno-phénol**) : 1 gr. 87 en 33 jours : (15 injections à 0 gr. 125).

La malade supporte parfaitement la nouvelle médication, les plaques muqueuses et l'éruption eczématiforme du visage disparaissent ; l'adénopathie diminue sensiblement. Le poids de la malade passe de 51 kilos le 31 août à 52 kilos le 23 septembre ; son coefficient d'acidose (Lanzenberg) = 10 % indique une insuffisance hépatique.

Bordet-Wassermann successifs : le 25/7, le 22/8 = H0 ; le 9/9, le 20/9 = H8.

La malade quitte l'hôpital pour reprendre son travail après avoir reçu 1 gr. 87 d'amino-arséno-phénol en 1 mois, sans avoir fait *aucune ébauche de crise nitritoïde* pendant cette dernière médication, ni d'hyperthermie.

OBSERVATION XXIII

(dossier 39)

Yvonne O. 20 ans, modiste.

Antécédents personnels : La malade a été traitée il y a un an (juin 1920) pour chancre induré de la grande lèvre droite, par des injections de sulfarsenol faites au dispensaire de St-Lazare. En mars 21, la malade est hospitalisée à Cochin pour ictère. Au cours de son hospitalisation on pratique deux réactions de Bordet-Wassermann qui restent négatives. Depuis cette époque elle n'a reçu aucun traitement.

Le 21 juin 1921, apparition de lésions qui amènent la malade à la consultation de l'hôpital St-Louis ; elle est hospitalisée. A l'examen on trouve deux chancres, l'une à la face interne de la lèvre gauche, l'autre à la marge de l'anus, en outre une bartholinite suppurée du même côté. Ces lésions s'accompagnent d'une adénopathie inguinale bi-latérale, légèrement douloureuse sans périadénite. On institue un traitement à l'air chaud et à la vaseline iodoformée.

Le 23 juin, le Bordet-Wassermann indique H0. Du 29 juin au 8 août, la malade reçoit 8 injections intra-veineuses de novar à doses progressivement croissantes (dose maxima 0,60) et 6 injections de benzoate de mercure (0 gr. 01).

Le 9 août, après avoir reçu la veille une injection intra-veineuse de 0 gr. 60 de novar, la malade s'aperçoit en se réveillant, qu'elle présente de l'œdème de la face, œdème siégeant autour des paupières, du nez, effaçant le sillon naso-génien. La tension artérielle au Pachon donne 12-9. On soumet la malade à la médication adrénalinée (20 gouttes par jour) et au régime lacté.

Le 10 août, la malade ressent la nuit, un prurit généralisé à tout le corps. On constate à la visite, au niveau du thorax et de l'abdomen deux ou trois taches érythémateuses et prurigineuses, s'effaçant à la pression. La tension artérielle est la même que la veille. Le 11 août, diminution de l'œdème de la face qui reparait le lendemain avec une nouvelle tache érythémateuse siégeant à la fesse. Le Bordet-Wassermann indique H8.

Le 14 août, disparition de l'œdème et de l'érythème.

Le 29 août elle est confiée au Dr Pomaret qui institue le traitement intra-musculaire d'**amino-arséno-phénol (132)**, au total 1 gr. 25 en 27 jours, par doses répétées de 0 gr. 125.

Après la première injection intra-musculaire de préparation 132, on constate un très léger érythème siégeant au niveau du thorax sans prurit et sur le genou droit qui s'efface très rapidement (dans les 24 heures).

Le 31 août et les jours suivants, la médication se poursuit sans incidents. L'analyse des urines ne montre que quelques traces d'urobiline.

Bordet-Wassermann successifs : 23 juin = H0 ; 12 août, 19 septembre et 25 septembre = H8 ; en janvier 1922 = H8.

La malade a reçu 1 gr. 25 d'amino-arséno-phénol en 27 jours sans présenter aucun des accidents d'intolérance occasionnés par le novar. En janvier et février 1922, elle refait une deuxième cure par l'amino-arséno-phénol (132), au Laboratoire de la Faculté (Hôpital St-Louis). Au total 25 injections à 0 gr. 12 tolérées sans aucun incident.

OBSERVATION XXIV (dossier 25)

Lago..... dessinateur, 35 ans.

Antécédents personnels : Syphilis contractée en novembre 1911. Traitée par 7 séries de piqûres d'huile grise de 6 centigrammes chacune. En décembre 1920, gomme de la jambe droite qui laisse une cicatrice encore visible, traitée par des injections intra-veineuses de Sulfarsenol, de décembre à avril 1921 (15 injections). Chaque injection de Sulfar s'accompagnait d'œdème des lèvres et des paupières, d'éruption urticarienne,

de céphalée et d'élévation de température ; ces symptômes disparaissaient 4 ou 6 jours après l'injection.

Lésions actuelles : A l'examen du malade, le 17 août 1921, on voit une ulcération saignante indurée de la face dorsale de la verge de la dimension d'une pièce de 1 franc (gomme ?) avec adénopathie inguinale gauche. Cette ulcération a débuté par une petite croute que le malade a enlevée et qui s'est développée dans la suite. L'examen à l'ultra-microscope, montre la présence de nombreux tréponèmes, constatation qui trouble le diagnostic de gomme. En outre quelques syphilides papulo-squameuses siègent sur le front et les bras.

Le Bordet-Wassermann qui était H5 le 9 août 1912 est H8 le 17 août 1921 (malgré les accidents).

Le malade est soumis au traitement par l'**amino-arséno-phénol** : 1 gr. 99 en 12 injections intra-musculaires.

Le 20 août, la lésion de la verge bourgeonne. Le 23, elle devient sèche et cicatrise du centre à la périphérie. Les ganglions sont très diminués. Les syphilides du front sont presque effacées. La recherche du tréponème est négative.

Le 30, l'ulcération est épidermée ; il ne reste que la pigmentation. Les syphilides ont disparu. Le 9/9, l'adénopathie est terminée. Les urines sont restées normales pendant toute la durée du traitement. Urée dans le sang le 13/9 = 0 gr. 19.

Bordet-Wassermann successifs : H5 le 9/8/21 ; H8 le 17/8/21 H5 le 26/8 ; H7 le 13/9 ; H7 le 11/10 ; H8 le 29/11 et enfin malgré réactivation H8 le 9/12.

Le malade a reçu 1 gr. 99 d'amino-arséno-phénol en 5 semaines. Il a supporté sans accuser aucune douleur des injections intra-musculaires de 0 gr. 25 et même 0 gr. 36 et aucun incident n'est survenu au cours de la médication.

OBSERVATION XVIII (dossier 47)

Marcel Br..... 19 ans, brossier.

Antécédents personnels : Le malade vient consulter à St-Louis le 20 août 1921 pour adénopathie inguinale bilatérale accompagnant une érosion au niveau du pubis. Celle-ci masquée par les poils échappe à l'examen et ce n'est que le 27 août à une nouvelle visite que l'on fait le diagnostic de chancre syphilitique dont les débuts remontent au 5 août d'après les renseignements fournis par le malade.

Aucun symptôme de spécificité secondaire. Le malade est hospitalisé (salle St-Louis, n° 14).

Recherche du tréponème positive. Bordet-Wassermann = H0. Le 27/8 on pratique d'emblée une injection intra-veineuse de novarsenobenzol à 0 gr. 30. La température vespérale atteint 38°8 et le malade est pris de vomissements pendant la nuit. On injecte 1 cc. 1/5 de solution d'adrénaline au 1/1000^e. La température revient à la normale le 28 août au soir.

Le 3 septembre, nouvelle injection intra-veineuse de 0 gr. 30 de novar; 6 heures après la température atteint 39°; céphalée; crachats hémoptoïques; oligurie sans albuminurie. L'adrénaline agit faiblement. Le 4 septembre, la fièvre se maintient à 39°5, le 5, après une légère rémission (38°5) la température remonte d'heure en heure pour atteindre 40°5 à midi; l'état du malade s'aggrave, la céphalée est très vive; aucun signe de réaction méningée; aucun trouble viscéral; tension artérielle : (15-6 ½). La quantité des urines est minime : 1 litre. Nouvelle injection d'adrénaline et administration d'urotropine en goutte à goutte intra-rectal; la fièvre persistant dans l'après midi, on fait une ponction lombaire qui donne un liquide non hypertendu, clair, normal au point de vue cytologique et chimique.

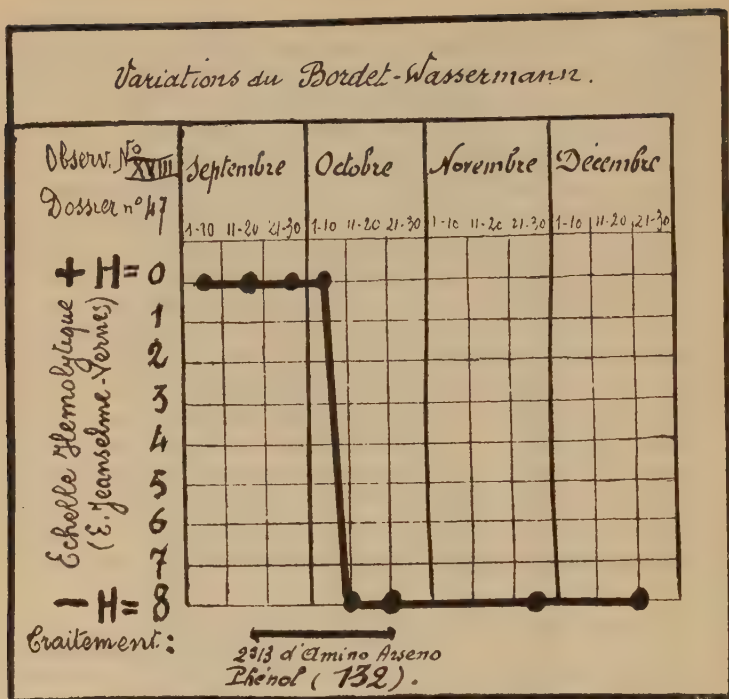
Dans la soirée, début de défervescence (38°5).

Les 6 et 7 septembre, la température remonte légèrement. Tension artérielle : 12-7. On continue l'adrénaline et l'urotropine. Quantité d'urines émises en 24 heures : 1 litre. On constate sur le thorax une légère éruption avec des papules miliaires tranchant sur un fond érythémateux, qui disparaît le lendemain.

Le 9 septembre, la diurèse s'est rétablie, la fièvre est tombée mais le malade reste faible et courbaturé. Le 14 septembre, on institue le traitement intra-musculaire par l'**amino-arséno-phénol (132)**, 2 gr. 13 en 37 jours, par doses répétées de 0 gr. 12.

Le malade supporte très bien sa nouvelle médication sans réaction fébrile; le chancre se cicatrise le 20/9. Le 2 octobre, il persiste une micro-adénopathie bilatérale qui disparaît la semaine suivante.

Bordet-Wassermann successifs : 5/9, 16/9, 26/9, 2/10 = H8; les 10/10, 20/10, 20/11 et le 20/12 = H8.



Le malade quitte l'hôpital le 20 octobre et recommence une nouvelle série d'amino-arséno-phénol le 11 décembre. Comme au cours de la série précédente il ne fait pas de réactions thermiques.

OBSERVATION XX (dossier 46)

Georges Mar..... 31 ans, garçon épicier.

Antécédents personnels : Paludisme contracté en Orient. Le malade consulte le 17 août 1921 à l'hôpital St-Louis, pour chancre induré de la couronne du gland, contracté à la suite d'un rapport suspect du 25 juin ; adénopathie inguinale gauche. Il n'a ni roséole, ni plaques muqueuses.

Le Bordet-Wassermann indique H0.

Le traitement au novarsenobenzol est institué immédiatement. Le malade supporte bien les deux premières injections de 15 et 30 centigr. mais le 26 août, à la troisième injection de 45 centigr., il est pris de frissons, de céphalée ; la

température atteint 41° et est suivie deux jours après d'une éruption scarlatiniforme. Hospitalisé le 30 août (*salle St-Louis n° 27*), l'éruption diminue rapidement pour laisser seulement quelques taches échyмотiques. Le 1^{er} septembre, *il reçoit par erreur* à dix heures du matin une nouvelle injection intra-veineuse de 0 gr. 45 de novar qui déclanche une heure après une crise nitritoïde à forme grave : la température atteint 40° et s'accompagne de vomissements, de crachats hémoptoïques, de diarrhée, sans toutefois provoquer un nouvel érythème. Tension artérielle au Pachon : 12-6,5. Azo-réaction positive (le malade élimine le médicament injecté).

A la suite d'une saignée de 500 cc. pratiquée à 4 heures de l'après midi et d'injections d'adrénaline (4 cc. $\frac{1}{2}$ au total), l'état du malade s'améliore; la température décroît pour devenir normale en trois jours.

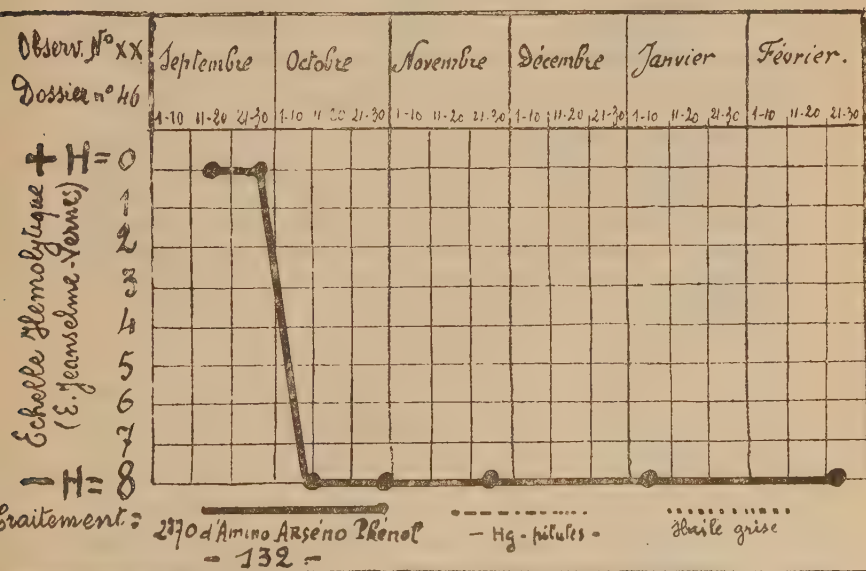
Du 3 au 11 septembre, afin de provoquer une diurèse, on formule théobromine 1 gr. par jour, 4 jours de suite, et diète lactée.

On commence le 12 septembre le traitement intra-musculaire avec la **préparation 132 (amino-arséno-phénol)**, 2 gr. 70 en 45 jours par dose de 0 gr. 12.

Le traitement est parfaitement supporté; aucunes réactions. Le malade quitte l'hôpital le 2 octobre pour venir ensuite régulièrement comme externe. Le 4 octobre l'adéno-pathie a disparu.

Bordet-Wassermann successifs : le 16/9 et le 26/9 = Positif H0; le 10/10 et le 28/10 = H8; le 25/11 = H8; le 6/1^{er}/1922 = H8 et le 22/2/22 = Négatif H8.

Graphique des Variations du Bordet-Wassermann



Ce malade, du 15 novembre au 15 décembre, prend des pilules de Dupuytren et commence un traitement par des injections mercurielles le 6 janvier 1922. Le Bordet-Wassermann est toujours négatif.

OBSERVATION XXV bis (dossier 38)

Mme Van B. (Traitement préventif).

Antécédents personnels : Rétrécissement et insuffisance mitraux. N'a pas d'accidents quand elle se présente à l'hôpital le 26 août 1921, mais a eu des rapports avec son mari hospitalisé pour chancre induré spécifique. Il y a deux semaines, la malade a fait un avortement (fœtus de deux mois environ) ; l'état général est mauvais ; pâleur et amaigrissement.

Une première injection de 0 gr. 15 de Sanar intra-veineux provoque une syncope. On institue le traitement intra-musculaire d'**amino-arséno-phénol**. (Traitement préventif).

La malade reçoit 1 gr. 99 de 132 en 34 jours et en 16 injections.

Malgré ses lésions cardiaques, la malade supporte bien sa nouvelle médication sans crises nitritoïdes, ni syncope. Elle engraisse pendant la durée de la cure et son état général s'améliore sensiblement.

<i>Formule sanguine</i>	le 26 août	le 29/9
Hématies	2.425.000	3.000.000
Leucocytes	5.000	5.500
Hémoglobine . . .	70	75
<i>Valeur globulaire</i>	1.2	1.25

Urée dans le sang : 0 gr. 27.

L'analyse des urines ne montre rien d'anormal.

Bordet-Wassermann successifs : le 26/8, le 8/9, le 18/9, le 29/9 = H8.

Quand la malade nous quitte après avoir reçu 2 gr. de préparation 132 en 1 mois, elle ne présente aucun accident spécifique.

**Etude résumée des observations concernant
les intolérants aux médications intra-veineuses
traités sans incidents par
l'amino-arséno-phénol (132)**

Dans ce dernier chapitre que nous considérons comme de beaucoup le plus intéressant de notre étude clinique, il ressort nettement que la médication organo-arsenicale est tolérée par la voie intra-musculaire là où la voie veineuse ne l'est pas, aussi bien chez les sujets coutumiers de la crise nitritoïde (observ. 19, 21, 22, 24) que les intolérants fébriles avec ou sans érythème secondaire (observ. 23, 18 et 20).

Les faits sont ici suffisamment démonstratifs pour qu'il n'y ait pas lieu d'en faire un résumé général. En dernière analyse, *tous les intolérants aux injections intra-veineuses, étudiés dans ce chapitre ont supporté sans incidents la médication intra-musculaire par l'amino-arséno-phénol (132)*, sans faire de crises nitritoïdes, de réactions thermiques ou cutanées et ont pu être amenés jusqu'à la négativation sérologique, qui, chez certain d'entre eux, n'avait jamais été obtenue après plusieurs années de traitement (observ. 19 et 21).

L'ensemble des faits cliniques qui constitue ce chapitre *est un plaidoyer si éloquent en faveur du médicament étudié par nous et de la voie intra-musculaire* que nous nous dispensons de commentaires, les observations typiques rapportées ici, constituant en elles-mêmes le meilleur des arguments en faveur du mode d'introduction du médicament utilisé par nous qui assure avec *le maximum d'activité thérapeutique, le minimum de nocivité.*

Conclusions

De cette étude expérimentale et clinique, il résulte que :

1° La voie intra-musculaire nous paraît favoriser mieux que la voie intra-veineuse la transformation des arsénobenzènes en dérivés spirillicides ;

2° L'**amino-arséno-phénol** (préparation 132 de Pomaret) par sa forte teneur en arsenic (40 %) d'une part, et de par son mode d'introduction dans l'organisme d'autre part, assure même à petites doses répétées, la disparition rapide et certaine des accidents syphilitiques en évolution.

3° Par suite de sa toxicité extrêmement faible et de son emploi par la voie intra-musculaire on réalise, en un temps donné, l'introduction dans l'organisme de doses de médicament plus élevées que celles qu'aurait permis la voie veineuse.

4° Il en résulte qu'à côté de la cicatrisation rapide des lésions, la négativation sérologique et l'abortion de la roséole sont toujours obtenues dans la syphilis primaire.

Dans la majorité des cas de syphilis secondaires, la négativation du Bordet-Wassermann est également acquise après la première cure d'amino-arséno-phénol, mais les malades étudiés par nous ont été suivis depuis trop peu de temps pour nous autoriser à préjuger de la durée de la négativation acquise, à cette période, et qui pour être maintenue, réclame des cures de consolidation ;

5° L'étude clinique de malades intolérants aux arsénothérapies par voie intra-veineuse montre que

la médication intra-musculaire par l'**amino-arséno-phénol** est particulièrement indiquée chez eux. Dans les cas étudiés (intolérants typiques aux injections intra-veineuses) elle a permis de poursuivre la cicatrisation des lésions et la négativation sérologique sans déterminer ni fièvre ni crises nitritoïdes, ni érythrodermies chez ces sujets pourtant particulièrement sensibles ou sensibilisés par les médications intra-veineuses antérieures ;

6° Sous l'action eutrophique de la médication ici étudiée, l'état général est amélioré et se traduit par une augmentation sensible du poids des malades.

En résumé, l'**amino-arséno-phénol** nous paraît devoir occuper une place importante dans la série des arsénothérapies de la syphilis en raison de sa forte activité thérapeutique, de sa nocivité minima, de son indolence et de la facilité de son mode d'administration qui permettent avec le minimum de risques et sans perturbations humorales, une thérapeutique intensive s'accompagnant de résultats cliniques et sérologiques pour le moins tout aussi rapides que ceux obtenus par la voie veineuse et les arsénobenzènes jusqu'ici utilisés.

Paris, Mars 1922,

BIBLIOGRAPHIE

- J. ABELIN. — Salvarsan. Muench. méd. Woch. N° 33, 1911.
- J. ABELIN. — Beginn und Dauer der Ausscheidung des Salvarsans durch den Urin nach intravenöser Injektion. Abhandlungen über Salvarsan von P. Ehrlich. Band 11, 1912.
- F. BALZER. — Société médicale des hôpitaux, 9 janvier 1917.
- F. BALZER. — Altérations des ampoules d'arsénobenzol et de Galyl huileuses et glucosées pour injections intramusculaires. Bull. soc. fr. Dermatol. et Syphiligr. N° 7 ; 1919.
- F. BALZER, BEAUXIS-LAGRAVE. — Bulletin médical, 17 février 1917.
- F. BALZER & MOUNEYRAT. — Traitement de la syphilis par un nouveau dérivé arsenical : le benzo-sulfone-para-amino-phényl arsinate de soude. Soc. Méd. des Hôpitaux, 1909.
- BÉCHAMP. — De l'action de la chaleur sur l'arséniate d'aniline et de la formation d'un anilide de l'acide arsénique, 1863.
- BLOCH Marcel & M. POMARET. — Avantages théoriques et application pratique de la voie intra-musculaire pour l'injection des arséno-benzols. La Médecine, nov. 1921.
- CADET DE GASSICOURT. — Histoire d'une liqueur fumante tirée de l'arsenic. Mémoire présenté à l'Académie royale des Sciences, 1760.
- R. DUHOT, (de Bruxelles). — Statistique de 400 malades traités par le « 606 » de Ehrlich. Annales de la Polyclinique centrale de Bruxelles, 1910.
- R. DUHOT, (de Bruxelles). — Considération générale sur le traitement actuel de la syphilis par les arsénobenzols. Revue Belge d'Urologie et de Dermato Syphiligraphie, 1921.
- R. DUHOT, (de Bruxelles). — Traitement abortif de la syphilis au stade primaire séronégatif. Revue Belge d'Urol. et Dermat. Syph., 1921.

- P. EHRLICH & S. HATA. — La chimiothérapie expérimentale des spirilloses, 1911. Trad. du Dr Émerÿ. Maloine édit.
- Prof. EHLERS. — *Eparseno og Vismuthproepareter*. Ugeskrift for loeger N° 1. 5 janvier 1922.
- C. FLEIG. — Toxicité du Salvarsan. Maloine édit.
- M. FOURNEAU. — Annales de l'Institut Pasteur. N° 9, septembre 1921.
- P. GASTOU. — Du contrôle de l'action du traitement arsenical sur les accidents et l'évolution de la syphilis par les modifications du séro-diagnostic. Ann. des Mal. Vénér. 1912.
- HALLOPEAU. — L'Atoxyl dans la syphilis. Jour. de Médecine Int. 1908.
- L. W. HARRISON. — Treatment of venereal Diseases in general practice. 1918.
- M. POMARET. — L'Élimination des Arsénobenzols. La Médecine, (novembre 1920).
- Prof. E. JEANSELME & M. POMARET. — Recherches expérimentales sur le choc par les corps phénoliques. (Trinitrophénol, arséno et novarsenobenzènes). Acad. de Méd. 27 juillet 1921.
- Prof. E. JEANSELME & M. POMARET. — Recherches expérimentales sur une nouvelle préparation organo-arsenicale injectable par voie intra-musculaire. Acad. de Méd. 2 novembre 1921.
- Prof. E. JEANSELME & M. POMARET. — Recherches physico-chimiques et physiologiques sur les phénomènes de choc par les arséno et novarsenobenzènes. Annales de médecine. Décembre 1921.
- Prof. E. JEANSELME, M. POMARET & Marcel BLOCH. — L'Amino-arséno-phénol (132) dans le traitement de la syphilis par la voie intra-musculaire. Presse médicale 1922 (avril) et Société Dermat et Syph. 6 avril 22.
- H. GOUGEROT. — La Syphiligraphie et la Dermatologie en 1921. La Médecine, novembre 1921.
- L. G. LÉONARD. — Valeur comparée du traitement de la syphilis au moyen du novarseno-billon par voie intraveineuse et intra-musculaire. Brit. med. Journ. 1918.
- E. LEPINAY, (de Casablanca). — Maroc Médical 1922. Résultats thérapeutiques obtenus avec une nouvelle préparation organo arsenicale, l'Amino-arséno-phénol « 132 » de Pomaret.

- C. LAVADITI & NAVARRO MARTIN. — Action thérapeutique de l'acide oxyamino phénylarsinique. Annales de l'Institut Pasteur, janvier 1922.
- LÉVY BING & GERBAY. — Les injections des sels arsenicaux par les voies sous-cutanée et intra-musculaire et les crises nitritoïdes. La Médecine, novembre 1921.
- M. POMARET. — Considérations biochimiques sur les arsénotherapies de la syphilis. Thèse de Doctorat-Paris 1920, Du mode d'action pharmacodynamique des arsénotherapies de la syphilis. Brazil Médico, 13 août 1921. Crise nitritoïde expérimentale du chien par injection intra-veineuse de novarsenobenzol. C. R. Soc. Biol.; 30 avril 1921.
- M. POMARET. — Bases expérimentales de l'arsénotherapie de la syphilis par la voie intra-musculaire. Presse médicale, 11 février 1922.
- A. POULARD. — Traitement de la syphilis par les injections sous-cutanées de novarsénobenzol. Presse Médicale 1920.
- J. REQUIN. — Leucocytes anormaux dans le sang des syphilitiques; thèse de doctorat. Paris 1921.
- P. SALMON. — L'Acétylarsinate de sodium dans la syphilis. Société de Biologie, 1908.
- J. F. SCHAMBERG, J. A. KOLMER & G. W. RAIZISS. — Comparative studies of the toxicity of arsphenamine and neoarsphenamine. Am. Journ. Med. Philadelphie, 1920.
- A. SEZARY. — Société Médicale des Hôpitaux de Paris, (discussion, séance du 3 février 1922). Bulletin de la Société Médicale N° 4, 9 février 1922.
- A. SEZARY & M. POMARET. — Principes du traitement arsénobismuthique de la syphilis. Progrès médical, 25 février 1922.
- J. A. SICARD. — Traitement de la syphilis nerveuse par les injections novarsenicales à petites doses répétées et prolongées. Presse Médicale, 1920.
- Cl. SIMON & P. GASTINEL. — Évolution des réactions sérologiques au cours des chancres syphilitiques traités. Bulletin Soc. fr. Dermatologie et Syphiligraphie, 1919.
- C. VOEGHTLIN & H. SMITH. — Quantitative studies in chemotherapy. Journ. of Pharmacol. and Exp. Therap. 1920-1921.
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.	7
CHAPITRE I. — Historique et étapes de l'arsénothérapie par la voie intra-musculaire.	9
CHAPITRE II. — Arguments en faveur de la voie intra-musculaire :	
a) Expérimentaux	24
b) Toxicologiques	25
c) Physiologiques	26
d) Cliniques.	27
CHAPITRE III. — Désiderata de la thérapeutique par voie intramusculaire. Propriétés chimiques et physiologiques de l'amino-arséno-phénol (132), ses avantages	30
CHAPITRE IV. — Application pratique de l'amino-arséno-phénol (132) dans la thérapeutique de la syphilis :	
a) Technique des injections intra-musculaires	44
b) Élimination de la substance injectée.	46
CHAPITRE V. — Application clinique de l'amino-arséno-phénol (132) dans le traitement de la syphilis primaire	51
Observations. — Conclusions résumées.	52
CHAPITRE VI. — Application clinique de l'amino-arséno-phénol (132) dans le traitement des syphilis secondaires et tertiaires.	68
Observations. — Conclusions résumées.	69
CHAPITRE VII. — Emploi clinique des injections intramusculaires d'amino-arséno-phénol chez les intolérants systématiques aux arsénothérapies par voie veineuse	86
Observations. — Conclusions résumées.	87
CONCLUSIONS GÉNÉRALES.	100
BIBLIOGRAPHIE.	103

TABLE DES MATIÈRES